

1 INTRODUÇÃO

Estudos demonstram que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV em inglês) na população pediátrica está associada ao aumento do risco de doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) (ANDERSON *et al* 1997; BELMAN *et al* 1988). Segundo autores, na infância esse acometimento se manifesta por déficits cognitivos, linguísticos, motores e comportamentais. Tais danos interferem negativamente na qualidade de vida e de aprendizagem das crianças infectadas, principalmente por se tratarem de sistemas ainda em formação e maturação (BELMAN *et al*, 1988).

A encefalopatia parece ser a mais frequente manifestação de acometimento neurológico central e apresenta prevalência entre 20% e 90% dos casos sem tratamento (EPSTEIN *et al*, 1985). De acordo com estudos, o uso da terapia anti-retroviral altamente ativa (em inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART) reduziu drasticamente a ocorrência de encefalopatia nessa população para 4%, melhorando as funções cognitivas e motoras (SEI *et al*, 1996; TAMULA *et al*, 2003).

Contudo, há registros na literatura de ocorrência de encefalopatia, detectada por diversos testes, inclusive por meio de potenciais evocados auditivos de longa latência (P300), em adultos com carga viral indetectável. Os autores sugeriram que alguns antirretrovirais não apresentam passagem satisfatória pelas barreiras hematoencefálicas de modo que o vírus poderia causar danos no SNC mesmo nos pacientes em uso de HAART (CHAO *et al*, 2004).

Assim, os efeitos para o SNC dos antirretrovirais utilizados no tratamento no longo prazo não estão, no momento, totalmente esclarecidos, principalmente na população pediátrica.

O P300, instrumento de avaliação utilizado no presente estudo, é um teste objetivo capaz de avaliar o processamento cognitivo da informação auditiva (COLES, RUGG, 1995). Trata-se de um exame de simples realização, que apresenta altos valores de especificidade e sensibilidade, passível de aplicação em crianças a partir de oito anos de idade (MUSIEK, BARAN, PINHEIRO, 1992).

A importância clínica deste estudo encontra-se em sua originalidade e qualidade, uma vez que foi o primeiro no Brasil que avaliou, de forma controlada, a atuação dos antirretrovirais e do HIV no processamento auditivo de crianças em idade escolar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Infecção pelo HIV

2.1.1 Epidemiologia

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tem como agente causador um retrovírus específico, o HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), que afeta o sistema imunológico, propiciando a ocorrência de diversas infecções oportunistas além da ação do próprio vírus, principalmente no sistema nervoso central (CLIFFORD, 2002).

Atualmente, acredita-se que o HIV tenha surgido pela mutação de um vírus que era endêmico em algumas áreas da África Central por muitos anos. Os pesquisadores especulam que um vírus relativamente benigno infectando macacos penetrou na população humana quando os animais eram mortos, sua pele retirada e sua carne utilizada para alimentos (TORTORA *et al.*, 2005).

O HIV causa infecção predominantemente dos linfócitos T CD4 (linfócitos T4 ou T-*helper*) e macrófagos ou monócitos. A fusão viral com a célula humana ocorre através de uma interação seqüencial entre a gp120 e os receptores celulares do HIV da família das quimiocinas (CCR5 e CXCR4). As cepas com tropismo pelos macrófagos (cepas R5) utilizam o receptor CCR5, as com tropismo pelos linfócitos T (cepas X4) utilizam o receptor CXCR4 e aquelas com duplo tropismo (R5X4) podem utilizar um ou outro (RAMOS NETO, 2004).

A primeira descrição de AIDS ocorreu em 1981, quando foram notificados aos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) os primeiros casos de pneumonia por *Pneucocystis carinii* e de sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos previamente saudáveis. Porém, o HIV foi identificado como fator etiológico da AIDS apenas em 1983 (RACHID, SCHECHTER 1999).

O primeiro caso sugestivo de AIDS em criança foi descrito pelo CDC em 1982. Em 1983 apareceram os primeiros relatos de AIDS em crianças infectadas no período perinatal (FLASKERUD, 1992).

Segundo dados da *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* desde o início da pandemia mais de 2,5 milhões de crianças já foram infectados pelo HIV no mundo (UNAIDS, 2010). No Brasil, de 1980 a 2011 já foram notificados 608.230 casos de infecção pelo HIV. Destes, 19.518 casos são de crianças menores de 13 anos de idade, que, por definição, corresponde à faixa etária da infecção pediátrica (BRASIL, 2011a).

2.1.2 Vias de transmissão - enfoque na população pediátrica

As vias principais de contaminação do vírus para crianças e adolescentes são: 1) transmissão materna ou vertical, 2) a transfusão sanguínea e 3) o comportamento sexual de risco (LINDENGREN *et al*, 2000).

A transmissão materna corresponde, no Brasil, a 90,4% dos casos de infecção na faixa etária pediátrica (BRASIL, 2011a). Essa forma de transmissão pode ser dividida em três momentos, a saber: 1) intrauterina, 2) perinatal e 3) pós-natal (CALVELLI, RUBISTEIN, 1990).

A transmissão intra-uterina ocorre precocemente, por via transplacentária durante a gestação. O segundo tipo de transmissão ocorre no momento intraparto no qual a criança entra em contato com o sangue e secreção do trato genital materno. A transmissão pós-natal pode ocorrer por meio do leite materno, por isso a amamentação não é recomendada aos filhos de mulheres infectadas pelo HIV (CALVELLI, RUBISTEIN, 1990; LINDENGREN *et al*, 2000).

A infecção pelo HIV por meio da transfusão sanguínea e comportamento sexual de risco, respondem pelas percentagens restantes dos casos pediátricos (BRASIL, 2011a).

2.1.3 História natural da doença

A infecção pelo HIV parece ser mais agressiva na criança do que no adulto. Isso porque o período de latência clínica entre a infecção e o início dos sintomas é mais curto e há menor período de sobrevivência após o surgimento desses sintomas (SCULERATI, BORKOWSKY 1990).

Estudos sobre a história natural da infecção demonstraram que a evolução clínica das crianças infectadas é variável, existindo padrões diferentes de progressão (BLANCHE *et al*, 1990; EUROPEAN, 1994).

Na ausência de tratamento antirretroviral, mais de 20% das crianças verticalmente infectadas pelo HIV são progressores rápidos e desenvolvem a doença definidora de AIDS ou morrem no primeiro ano de vida. Essas crianças, provavelmente, nascem de mães com doença avançada ou são infectadas na fase intrauterina quando o curso da doença materna está mais lento (CALVELLI, RUBISTEIN, 1990).

Os progressores usuais correspondem à faixa percentual de 75% a 90% dos casos e iniciam, nos dois primeiros anos de vida, com sintomas linfoproliferativos, que se agravam após quatro a cinco anos de vida (ROGERS *et al*, 1998).

Os progressores lentos (10 a 15%) são crianças que apresentam período de latência relativamente longo, parecido com o dos adultos, permanecendo assintomáticos por aproximadamente dez anos (ROGERS *et al*, 1998).

Assim, a evolução da doença na população pediátrica é variável e influenciada por diversos fatores, como, por exemplo, o momento da transmissão vertical, o tropismo celular, a resposta imunológica, a genética individual e o uso de antirretrovirais durante a gestação (DICKOVER *et al*, 1994).

2.1.4 Classificação da infecção pelo HIV em crianças

Os *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) utilizam parâmetros clínicos e imunológicos para classificação da infecção pediátrica (crianças e adolescentes menores de 13 anos) pelo HIV (CDC, 1994). A classificação clínica (quadro 1),

baseada nos sinais e sintomas apresentados foi adaptada ao Brasil com a inclusão Tuberculose pulmonar como um dos critérios para a categoria clínica B, devido às suas características epidemiológicas (BRASIL, 2011a).

QUADRO 1 – Classificação clínica da infecção pediátrica pelo HIV

Classificação N	Classificação C (sinais e sintomas avançados)
Ausência de sinais e sintomas	Infecções bacterianas múltiplas
	Criptococose extrapulmonar
Classificação A (sinais e sintomas leves)	Diarréia criptosporídio
Linfoadenopatia/hepatosplenomegalia	Candidíase esofágica
Parotidite	Citomegalovirose disseminada
Dermatite	Encefalopatia
Infecções recorrentes vias aéreas superiores (otite média ou sinusite)	Infecção persistente por herpes
	Histoplasmose disseminada
	Micobacteriose atípica
Classificação B (sinais e sintomas moderados)	Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>
Pancitopenia	Sepsis por <i>Salmonella</i>
Infecções bacterianas sistêmicas	Toxoplasmose SNC
Candidíase	“ <i>Wasting syndrome</i> ”
Miocardiopatia	Neoplasias associadas:
Citomegalovirose neonatal	Sarcoma de Kaposi
Diarréia crônica	Linfoma SNC
Estomatite, pneumonia, esofagite por HSV	Linfoma células B
Herpes zoster recorrente	
Leiomiossarcoma	
Pneumonia intersticial linfocítica	
Tuberculose pulmonar	
Nefropatia	
Nocardiose	
Febre persistente	
Toxoplasmose congênita	
Varicela disseminada	

Fonte: CDC, 1994.

As categorias imunológicas são baseadas na contagem de linfócitos T CD4+ - em percentagem (%) e número de células - relacionadas com a idade (quadro 2).

QUADRO 2 – Classificação imunológica da infecção pediátrica pelo HIV

Alteração Imunológica (categoria)	Contagem de linfócitos CD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (> 25%)	≥ 1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

Fonte: CDC, 1994.

2.1.5 Tratamento anti-retroviral na infecção pediátrica pelo HIV

O uso da HAART, que permite a combinação três ou mais antirretrovirais, reduziu, significativamente, a mortalidade e morbidade de crianças e adolescentes infectados pelo HIV (MELVIN *et al*, 2002; SCHERPBIER *et al*, 2006; VERWEEL *et al*, 2002). Tal fato tornou a infecção pelo HIV em doença tratável, porém crônica, sendo fundamental um acompanhamento de longo prazo e de qualidade para a eleição dos melhores regimes iniciais e subsequentes (OLESKE, 2006; PRENDERGAST *et al*, 2007).

Vários fatores tornam o tratamento da infecção pediátrica pelo HIV mais problemático do que no adulto (RESINO *et al*, 2006a). A maior parte das crianças adquire a infecção pelo HIV no momento em que o sistema imunológico encontra-se ainda imaturo, isto é, está mais susceptível aos efeitos deletérios do vírus. A farmacocinética dos antirretrovirais apresenta grande variabilidade com o crescimento e aumento da idade das crianças, o que pode acelerar a progressão da doença por dificultar a definição de uma melhor dose terapêutica para determinadas

faixas etárias, o que leva à falha terapêutica e a maior resistência aos antirretrovirais (GRAY *et al*, 2001; RESINO *et al*, 2006a).

Define-se falha terapêutica quando, na vigência de tratamento antirretroviral, o paciente apresenta qualquer infecção oportunista (falha clínica); quando há queda progressiva na contagem de celular CD4+ (falha imunológica); quando há aumento repetido da carga viral (geralmente aumento maior que 0,5 log ou contagem superior a três vezes ou mais) ou quando a mesma permanecer constantemente elevada, ou seja, acima de 400 cópias/mL (falha virológica) (FOCACCIA & VERONESI, 2007).

A resistência viral é definida pela presença de mutações no genoma viral que reduzem a suscetibilidade à droga quando comparada ao vírus selvagem. As mutações que conferem resistência aos antirretrovirais são selecionadas pela terapia (MANENTI, 2008).

As mutações podem ser classificadas como: *principais* - quando sozinhas conferem resistência, *acessórias* - que podem alterar a capacidade replicativa do vírus na presença de mutações principais, *primárias* - quando surgem em pacientes virgem de tratamento e *secundárias* – que aparecem nos pacientes em uso de antiretrovirais (MANENTI, 2008).

Assim, o tratamento antirretroviral, para crianças, objetiva (BRASIL, 2009b):

- 1) Prolongar a sobrevida, reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida de crianças infectadas;
- 2) Assegurar crescimento e desenvolvimento adequados;
- 3) Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas;
- 4) Suprimir a replicação do HIV, preferencialmente a níveis indetectáveis, pelo maior tempo possível, prevenindo ou interrompendo a progressão da doença e minimizando o risco de resistência aos antirretrovirais;
- 5) Utilizar regimes terapêuticos que facilitem a adesão e que apresentem baixa toxicidade.

2.1.6 Medicamentos disponíveis, esquemas terapêuticos e seus efeitos adversos

Atualmente, há 25 antirretrovirais disponíveis para tratamento da infecção pelo HIV em adultos, sendo que destes, só 19 foram aprovados para tratamento de crianças e adolescentes (BRASIL, 2009b).

Essas drogas são divididas em seis classes, a saber (KALKUT, 2005; MUELLER *et al*, 1998; BRASIL, 2009b):

1) *Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos* (ITRN)*: São drogas que atuam competindo com nucleosídeos/nucleotídeos endógenos pela incorporação ao DNA proviral, inibindo, dessa forma, a ação da enzima de replicação viral. Compõem esta classe: Zidovudina (AZT); Didanosina (ddI); Estavudina (d4T); Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC) e Tenofovir* (TDF).

2) *Inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN)*: Atuam estruturalmente na transcriptase reversa, inibindo a ligação dessa enzima no seu sítio de ação. Nevirapina (NVP) e Efavirenz (EFZ) são as drogas incluídas nesta classe.

3) *Inibidores da protease (IP)*: Amprenavir (APV); Atazanavir (ATV); Nelfinavir (NFV); Titonavir (RTV); Indinavir (IDV); Lopinavir + ritonavir (LPV/r), Saquinavir (SQV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV) e Tipranavir (TPV) compõem esta classe e atuam na etapa final da replicação viral, inibido a enzima protease.

4) *Inibidor de fusão (IF)*: Esta classe apresenta somente uma droga, enfuvirtida (T-20) que inibe a fusão do vírus com a célula do hospedeiro.

5) *Inibidores da integrase*: Raltegravir (RAL) é a droga dessa classe disponível no Brasil para crianças e adolescentes. Sua ação é impedir a enzima integrase do vírus em seu ciclo reprodutivo.

6) *Inibidores de CCR5*: São antagonistas dos receptores CCR5 sendo o Maraviroc o medicamento disponibilizado para uso na infecção pediátrica pelo HIV.

Segundo diretrizes nacionais e internacionais a terapia antirretroviral inicial em crianças deve ser composta por combinação de pelo menos três drogas antirretrovirais: duas drogas da classe ITRN com uma droga da classe de IP ou dois ITRN mais um ITRNN (BRASIL, 2009b; WHO, 2010).

Ainda, a prescrição de terapia antirretroviral, a profilaxia e tratamento de infecções oportunistas são baseados no estadiamento da puberdade de Tanner e não na idade cronológica. O adolescente nas fases iniciais da puberdade (Tanner I e II) deve ser tratado segundo as recomendações pediátricas, enquanto aquele em fase adiantada de maturação sexual (Tanner V) deve seguir as recomendações estabelecidas para adultos (BRASIL, 2009b).

Importa mencionar que os regimes terapêuticos preferenciais para crianças são constantemente alterados à medida que novos dados, terapias, medicamentos são disponibilizados e as toxicidades melhor reconhecidas (WHO, 2010).

Diversos fatores influenciam no sucesso da HAART, sendo principalmente citados (CEVIHP 2007, BRASIL 2009b, MARQUES 2006):

1. Falha na adesão ao esquema de HAART;
2. Toxicidade das drogas e efeitos adversos, imediatos e mediatos (quadro 3);
3. Uso prévio de antirretrovirais com falha e resistência viral;
4. Altos níveis de carga viral e baixa contagem de linfócitos T CD4+ antes do tratamento;
5. Presença de comorbidades que limitem o uso de algumas drogas no esquema e
6. Níveis séricos inadequados devido a aspectos de farmacocinética das drogas usadas, mudanças metabólicas (idade) e alterações relacionadas à requisição de administração com ou sem alimentos.

QUADRO 3 – Principais efeitos adversos das classes de antirretrovirais

Classes	Efeitos adversos
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos	Náusea, febre, cefaléia, diarreia, <i>rash</i> , fadiga, sintomas respiratórios, neuropatia periférica, pancreatite, lipodistrofia, acidose láctica, neutropenia e/ou anemia, miopatia, pigmentação nas unhas, disfunção tubular renal, desmineralização óssea, exacerbação hepatite B.
Inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo	<i>Rash</i> , hepatite, alterações de humor e sonhos Hipercolesterolemia.
Inibidores da protease	Náusea, cefaléia, <i>rash</i> , icterícia e elevação de bilirrubina total, parestesia perioral, dor abdominal, tonturas, nefrolitíase/nefrite, exacerbação doença hepática, diarreia (frequente), astenia, síndrome lipodistrófica (infrequentes), hiperglicemia, cetoacidose em diabéticos (raros) hemorragia intracranial.
Inibidor de fusão	Reações nos locais de aplicação são comuns. Pneumonia, bacteremia (raro)
Inibidores da integrase	Náusea, tonturas, insônia, <i>rash</i> , pancreatite
Inibidores de CCR5	Aumento da bilirrubina, níveis de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), amilase e lipase.

Fonte: CEVIHP 2007, BRASIL 2009b, MARQUES 2006.

2.2 Processamento auditivo

O processamento auditivo corresponde à série de processos fisiológicos e cognitivos responsáveis pela detecção e interpretação dos eventos acústicos. Isto é, refere-se à capacidade de discriminar esses eventos quanto à presença, local, espectro, amplitude e tempo e à habilidade de agrupar componentes do sinal acústico em ambientes ruidosos. Isso permite ao indivíduo separar e denominar os eventos sonoros em termos verbais e não-verbais e acessar seu significado semântico (PHILIPS, 1995).

Tais processos iniciam-se no sistema auditivo periférico, composto pela orelha externa, média e interna e nervo coclear. Destas, os estímulos dirigem-se às estruturas auditivas do sistema nervoso central, sendo o tronco cerebral, as vias subcorticais, o córtex auditivo (lobo temporal) e corpo caloso. Outras estruturas centrais não-auditivas como o lobo frontal e a conexão temporal-parietal-occipital também estão envolvidas nos processos de *atenção seletiva, localização, reconhecimento, compreensão, discriminação, memória dos sons* (TALLAL, 1985).

Atenção seletiva é a capacidade de selecionar estímulos, ou seja, de focar em um determinado som em meio a outros competitivos (figura-fundo) (PINTO, 1991).

A localização sonora é a capacidade de identificar a origem do som por meio da discriminação da diferença de tempo e de intensidade interaural. Essa habilidade melhora progressivamente com o aumento da idade das crianças sendo que aos dois anos de idade, já são capazes de localizar os sons em qualquer direção. Ainda, a localização sonora parece participar do desenvolvimento da percepção espacial e no desenvolvimento da atenção seletiva (AZEVEDO, 1991).

O reconhecimento auditivo refere-se ao processo de identificar um som previamente conhecido, isto é, além da informação auditiva é necessário o conhecimento do contexto situacional. Esta habilidade apresenta intenso desenvolvimento nos primeiros 12 meses de vida, tornando-se mais elaborado com o aumento da faixa etária (AZEVEDO *et al*, 1995).

Compreender é a habilidade cognitiva e aprendida de depreender o significado dos eventos auditivos e, com o decorrer dos anos, se torna mais complexa e ampla (JERGER *et al*, 1980).

A discriminação auditiva refere-se ao comportamento de detectar diferenças entre os padrões dos eventos acústicos, como diferenciar frequências, intensidades e tempo de diversos estímulos sonoros (TABORGA-LIZARRO, 1999).

A memória é o processo que envolve a armazenagem dos códigos acústicos para sua recuperação quando necessário. Essa habilidade é grande importância para todas as outras etapas do processamento da informação auditiva, principalmente por permitir o registro da ordenação temporal e sequencial dos fonemas (TONIOLO *et al*, 1994).

2.2.1 Desordens do processamento auditivo: causas, classificação, sinais e sintomas

As desordens do processamento auditivo caracterizam-se pela dificuldade de analisar e/ou interpretar estímulos sonoros. Esses transtornos podem decorrer de acometimento periférico e/ou central (KATZ, WILDE, 1989).

As alterações periféricas ou perdas auditivas referem-se à dificuldade de detectar a energia sonora que prejudica a experiência adequada do meio ambiente acústico (privação sonora). Essas perdas podem ser classificadas quanto ao grau e tipo. O grau varia de acordo com o nível mínimo (limiar) de intensidade sonora (em decibéis - dB) capaz de produzir sensação auditiva, e pode ser: leve, moderado, severo ou profundo. Quanto ao tipo, as perdas podem ser *condutivas* quando o local da lesão são as orelhas externa e média, *neurosensorial*, quando o local é a orelha interna ou nervo auditivo e *mista*, quando ambas orelhas estão acometidas concomitantemente (REDONDO, LOPES FILHO, 1996).

Os transtornos auditivos centrais decorrem de afecções do sistema nervoso central, incluindo os eventos infecciosos, inflamatórios, traumáticos, vasculares, degenerativos, desmielinizantes, tumorais, metabólicos e funcionais (LaROUERE *et*

al., 1997). Tais eventos podem causar prejuízo na habilidade biológica e inata do indivíduo em processar as informações sonoras.

As desordens do processamento auditivo podem ser classificadas quanto ao prejuízo cognitivo, isto é, na inabilidade de adquirir informações sobre linguagem pela modalidade auditiva. Essa categorização é realizada pela análise das tendências de erros do indivíduo observados nas diversas avaliações realizadas. Assim, as categorias das desordens do processamento auditivo referem-se aos prejuízos dos processos de (PEREIRA, 1996; MOORE, 2007):

1) *Decodificação*: inabilidade para discriminar a informação sensorial auditiva, principalmente quanto à análise do sistema fonêmico da linguagem. Geralmente, o que se observa é dificuldade do indivíduo em determinar se o som ouvido é ou não um som de fala.

2) *Codificação*: inabilidade de integrar informações sensoriais auditivas e associar com outras informações sensoriais. Geralmente, o indivíduo tem dificuldade em atribuir significado aos sons.

3) *Organização*: inabilidade do indivíduo em representar eventos sonoros no tempo, isto é, determinar a ordem que os sons foram produzidos.

Os sintomas mais frequentemente associados às desordens do processamento auditivo são (PEREIRA, 1996): atenção ao som prejudicada; dificuldade em escutar e compreender em ambiente ruidoso; dificuldade de compreender palavras com duplo sentido (metáforas); desempenho escolar inferior em leitura, gramática, ortografia e matemática, desvios fonológicos, como substituição de líquida não-lateral por líquida lateral; dificuldade de compreensão da leitura e problemas de escrita quanto a inversões de letra, orientação direita/esquerda.

Quanto aos sinais, geralmente são observados os prejuízos de: localização da fonte sonora; memória auditiva para sons em sequência; identificação de palavras descompostas acusticamente quanto à frequência, intensidade ou duração; identificação de sílabas ou palavras na presença de mensagem competitiva; latência de resposta aumentada; necessidade de aumento da duração estímulo auditivo para

elicitar a resposta e ausência de habituação (redução e/ou desaparecimento da resposta frente a estímulos sonoros repetitivos).

2.2.2 Avaliação do processamento auditivo

Além do exame clínico detalhado, há dois tipos de testes disponíveis para avaliação do processamento auditivo: os testes comportamentais (subjetivos) e os testes eletrofisiológicos (objetivos) (MUSIEK, LAMB, 1992). É importante ressaltar, que quaisquer dessas avaliações devem ser precedidas da avaliação audiológica básica, composta pela audiometria tonal, vocal e imitanciometria (ZILIOTTO *et al*, 2006).

2.2.2.1 Avaliação audiológica básica

2.2.2.1.1 Audiometria tonal

A audiometria tonal liminar objetiva a determinação do limiar de audibilidade (menor intensidade sonora, medida em decibéis nível de audição - dBNA, capaz de gerar sensação auditiva) das frequências entre 250 e 8000 Hertz (Hz). Mensuram-se os limiares por via aérea, isto é, os estímulos (sons) são apresentados por meio de fones de ouvido. Considera-se como audição normal quando os limiares auditivos situam-se entre 0 e 25 dBNA. Quando os limiares ultrapassam esse valor, considera-se que o indivíduo apresenta uma perda auditiva (SILMAN, SILVAMAN, 1991).

Após a determinação dos limiares aéreos, realiza-se a pesquisa dos limiares por via óssea nas frequências de 500 a 4000 Hz (Hertz). O vibrador ósseo, colocado na mastóide, estimula diretamente a cóclea, sem a participação do conduto auditivo externo e da orelha média (GOMEZ, PEDALINI, 1996).

Os valores dos limiares auditivos por via aérea e por via óssea são dispostos em um gráfico, denominado audiograma. No eixo “x” são colocadas as frequências e no eixo “y” as intensidades em dBNA. A análise do audiograma permite a definição do grau e tipo de perda auditiva, conforme figuras 1, 2 e 3 (CARVALLO, 2003; REDONDO, LOPES FILHO, 1996).

Assim, quando os limiars por via aérea estão alterados, mas os limiars por via óssea estão dentro da normalidade (25 dBNA), pode-se concluir há integridade da orelha interna e vias auditivas, responsáveis pela sensibilidade aos sons, mas que há alteração orelha externa e/ou média responsáveis pela condução dos sons. Isso define uma perda auditiva condutiva (Figura 1). Essa diferença entre os limiars aéreos e ósseos é denominada de *gap* aéreo-ósseo, cujo valor de normalidade é de até 15 dBNA (REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

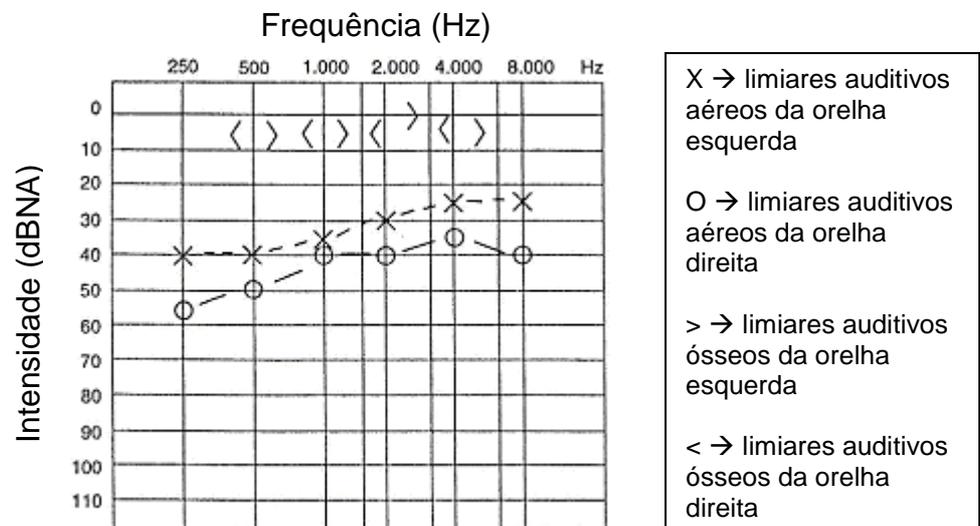


FIGURA 1 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo condutivo. Fonte: (REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

Quando a lesão se encontra na orelha interna e/ou no nervo auditivo e nas vias auditivas centrais, define-se o quadro como perda auditiva neurosensorial. Nesse caso, tanto os limiars por via óssea quanto os limiars por via aérea estão alterados, estando no mesmo grau de acometimento (Figura 2).

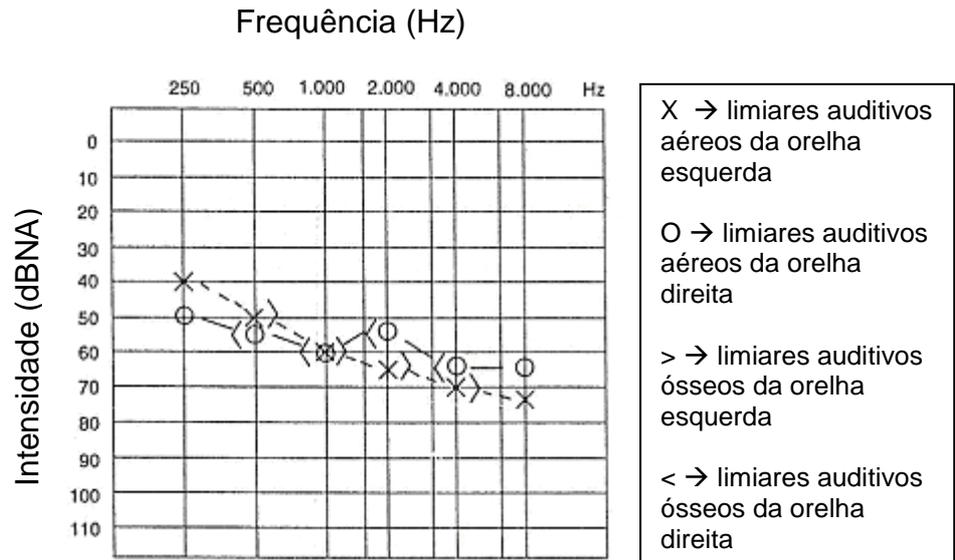


FIGURA 2 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo neurossensorial. Fonte: (REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

A perda auditiva mista (Figura 3) é caracterizada pelo acometimento concomitante das orelhas externa e/ou média e interna, no qual tanto a condução quanto a sensação dos sons estão comprometidos. Observa-se no audiograma a presença de *gap* aéreo-ósseo, porém os limiares de ambas as vias estão abaixo de 25 dBNA (MUNHOZ, SILVA, 2000; REDONDO, LOPES FILHO, 1996).

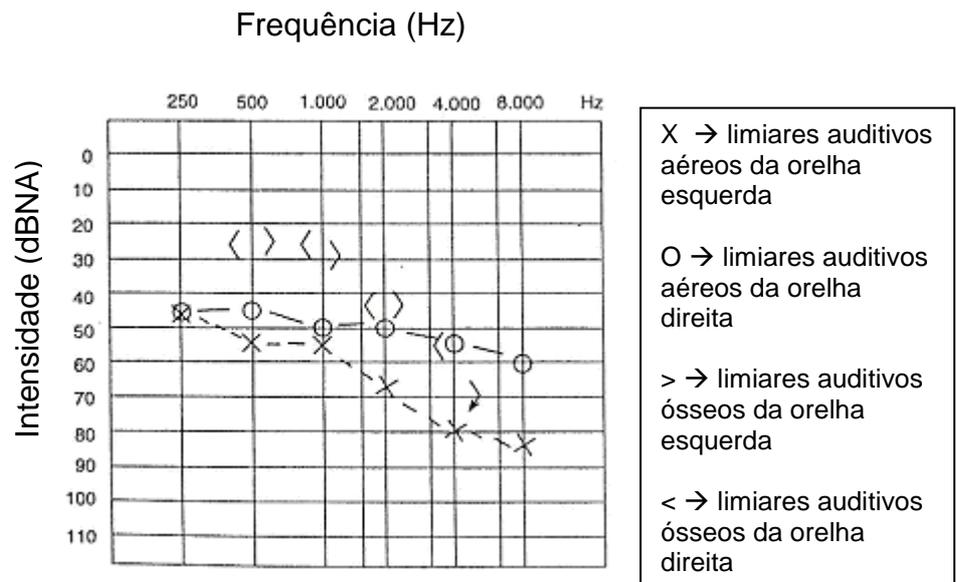


FIGURA 3 - Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo misto Fonte: (REDONDO; LOPES FILHO, 1996)

2.2.2.1.2 Audiometria vocal ou Logaudiometria

Os testes de audiometria vocal ou logaudiometria avaliam a capacidade do indivíduo em compreender a fala, sendo: a pesquisa do limiar de recepção de fala (LRF) ou do limiar de detecção da fala (LDF) e a pesquisa do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF). (CARVALLO, 2003; REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

O LRF é a menor intensidade que o indivíduo consegue identificar e repetir 50% das palavras apresentadas. O LDF só é realizado quando não é possível a realização do LRF (perdas severas e profundas), sendo considerada a resposta referente à presença de fala em 50% das apresentações (CARVALLO, 2003; MUNHOZ; SILVA, 2000).

O IPRF é a medida percentual da inteligibilidade da fala à intensidade 40 dBNA acima da média dos limiares aéreos de 500, 1000 e 2000Hz. O escore esperado por indivíduos com audição normal é de 88% a 100% (CARVALLO, 2003; GOMEZ; PEDALINI, 1996; MUNHOZ; SILVA, 2000).

Quanto aos dados da logaudiometria, os valores de LRF e LDF são usados para confirmação da média audiométrica. Percentis de IPRF baixos associados a limiares tonais normais, falam a favor de comprometimento retrococlear, isto é, lesões do nervo coclear e/ou vias auditivas mais altas. Nas perdas condutivas e neurosensoriais o escore costuma se manter compatível com o grau da perda auditiva (CARVALLO, 2003; GOMEZ; PEDALINI, 1996; MUNHOZ; SILVA, 2000).

2.2.2.1.3 Imitanciometria

A imitanciometria é composta por dois subtestes: a timpanometria e a pesquisa do reflexo estapediano. A timpanometria permite a avaliação do sistema timpanossicular por permitir a determinação do grau de complacência ou rigidez das

estruturas da orelha média (GOMEZ, PEDALINI, 1996; REDONDO, LOPES FILHO, 1996).

Esse teste é realizado com uma sonda, que promove variação gradual de pressão na orelha externa e ao mesmo tempo permite a mensuração da energia sonora refletida. Traça-se uma curva que registra dos deslocamentos do tímpano e cadeia ossicular que vão de -400 a +400 mmH₂O (milímetros de água), sendo que o padrão de traçado obtido traduz diversas condições patológicas do ouvido médio, conforme figura 4 (CARVALLO, 2003; MUNHOZ, SILVA, 2000).

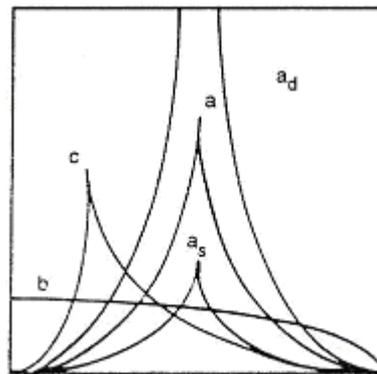


FIGURA 4 – Desenho esquemático dos possíveis tipos de timpanogramas (MUNHOZ; SILVA, 2000): curva A – integridade de orelha média, Ad – desarticulação da cadeia ossicular, As – rigidez de sistema timpanossicular, B – presença de líquido na orelha média, C – disfunção de tuba auditiva.

Curvas do tipo A são encontradas em indivíduos com integridade de orelha média, que são os pacientes normais ou com perdas neurossensoriais. Curvas do tipo Ad correlacionam-se com desarticulação da cadeia ossicular. As curvas do tipo As geralmente são encontradas em pacientes que apresentam rigidez do sistema timpanossicular, como na otosclerose. Pacientes com disfunção de tuba auditiva, geralmente apresentam curvas timpanométricas do tipo C, representando a pressão negativa na orelha média. As curvas do tipo B correlacionam-se com a presença de

líquido da orelha média (otites com efusão), cerume impactado ou timpanoesclerose (CARVALLO, 2003; MUNHOZ, SILVA, 2000).

Após a timpanometria, realiza-se a pesquisa do reflexo estapediano ipsi e contralaterais, sendo este último, o de maior valor diagnóstico. Em indivíduos normais, esse reflexo é disparado quando o estímulo auditivo é 70 a 90 dBNA acima do limiar auditivo nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. Nos casos de afecção da orelha média esse reflexo geralmente está ausente. Em perdas auditivas neurossensoriais cujo grau é elevado, o reflexo, geralmente, está ausente por não haver aferência para seu disparo (CARVALLO, 2003; MUNHOZ, SILVA, 2000, REDONDO, LOPES FILHO, 1996).

2.2.2.2 Avaliação eletrofisiológica

2.2.2.2.1 Potenciais evocados auditivos

Os potenciais evocados são respostas elétricas do sistema nervoso à estimulação auditiva específica. Isto é, estímulos auditivos de frequências adequadas e em intensidades suficientes, deflagram potenciais de ação passíveis de serem captados na superfície do crânio (SILVA, BATISTA, CARVALHO, 1998).

2.2.2.2.2 Registro dos sinais

O ambiente de teste deve, se possível, apresentar isolamento acústico. Quando não, deve ser o mais silencioso possível. O paciente deve estar em postura confortável. Seu estado de consciência (alerta, sonolento ou sono) é determinado de acordo com o tipo de teste e idade (DUARTE, 2004).

A captação dos sinais é feita por meio de eletrodos de metal (prata, ouro, outros) adesivados na pele do paciente, após limpeza e uso de pasta eletrolítica. Essa pasta favorece o registro dos sinais por aumentar a condutividade do sinal pela pele por meio da diminuição de sua resistência. Essa resistência é denominada impedância,

que deve ser mensurada antes da captação dos sinais e comparada aos valores aceitáveis por tipo de aparelhagem e teste (PICTON *et al*, 2000).

A derivação dos eletrodos (local onde são colocados) é baseada no *International System 10-20* (SI 10-20) da Sociedade Americana de Eletroencefalografia e depende do tipo de teste e número de canais disponíveis (JASPER, 1958).

Após a captação, os sinais passam por um pré-amplificador, que eleva suas amplitudes em até 1000 vezes. Após essa passagem, as respostas são processadas pelo amplificador, cujo aumento na amplitude chega aproximadamente a 100 vezes. (HANDY, 2004; PICTON *et al*, 2000).

Amplificado, o sinal necessita ser filtrado. Isso significa retirar da resposta sinais indesejáveis como sinais de contrações musculares e interferências eletrônicas. Existem diversos tipos de filtros, uma vez que são escolhidos de acordo com a especificação da aparelhagem e do teste a ser realizado. Geralmente, são empregados dois tipos de filtros: os filtros passa-baixo e os filtros passa-alta. Os primeiros bloqueiam os sinais de frequências mais agudas, deixando passar as frequências mais graves, enquanto os segundos permitem a passagem de frequências mais altas (HANDY, 2004; PICTON *et al*, 2000).

A promediação é o próximo passo do registro do sinal. O *software* do computador realiza a somação individual de grande número de estímulos para conversão a um só registro (média). Quanto maior o número de estímulos promediados, mais robusta é a resposta (JACOBSON, 1989).

Importa mencionar a necessidade de repetição do teste, o que é chamado de replicação dos resultados. Após a finalização da promediação, repete-se o teste para comparação das respostas. Quanto mais semelhantes, mais próximo do resultado verdadeiro se está (FERRARO, DURRANT, 1999).

As respostas são expressas em formas de ondas, cujas latências e amplitudes são o objeto de interesse e análise (PICTON *et al*, 2000).

2.2.2.2.3 Classificação dos potenciais evocados auditivos

Os potenciais evocados auditivos são classificados quando à latência (tempo entre a apresentação do estímulo e ocorrência de resposta eletrofisiológica), sendo essas: de curta, média e longa latência (ASHA, 1990).

2.2.2.2.4 Potenciais evocados auditivos de curta latência

Os potenciais evocados auditivos de curta latência ocorrem em até 10 milissegundos (ms) após a estimulação auditiva. Essa é realizada por meio do *click*, estímulo de breve duração e intensidade adequada – 70 a 95 dB (decibéis) NA (nível de audição) (KAVANAGH *et al*, 1984).

O paciente é orientado a ficar o mais confortável o possível, para serem evitadas interferências musculares. Crianças pequenas são avaliadas sob sono natural ou induzido (DURRANT, FERRARO, 2001).

A posição dos eletrodos (figura 5) mais frequentemente utilizada é: referência (ativo) em Fz ; negativos nos lóbulos ou mastóides direita e esquerda e o terra em Fpz.

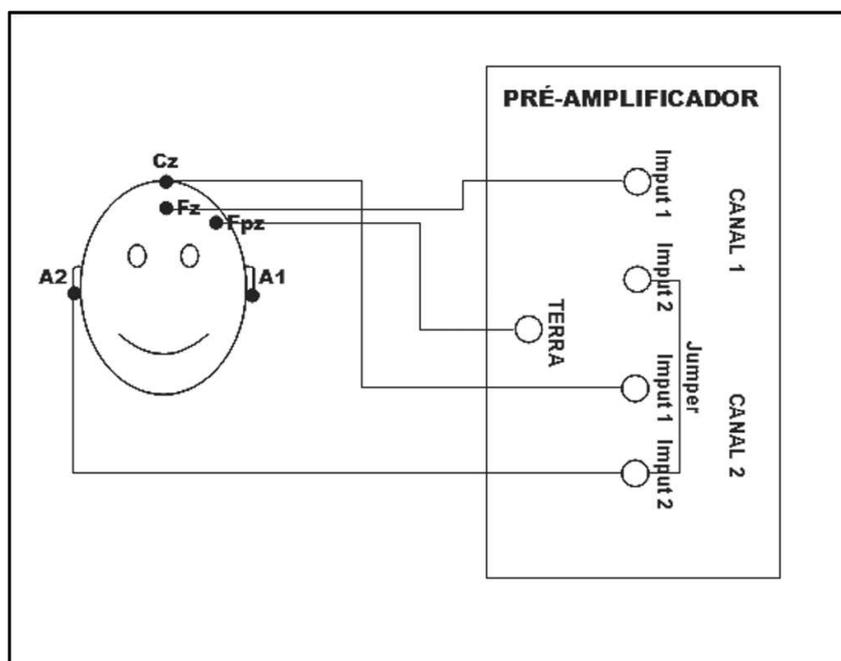


FIGURA 5 – Derivação de eletrodos para potencial evocado auditivo. Fonte: DUARTE *et al*, 2009.

As respostas são de cinco a sete ondas marcadas e denominadas por números romanos. São consideradas as mais importantes as ondas: I, III e V (figura 6) por serem mais robustas e frequentes. (KAVANAGH *et al*, 1984).

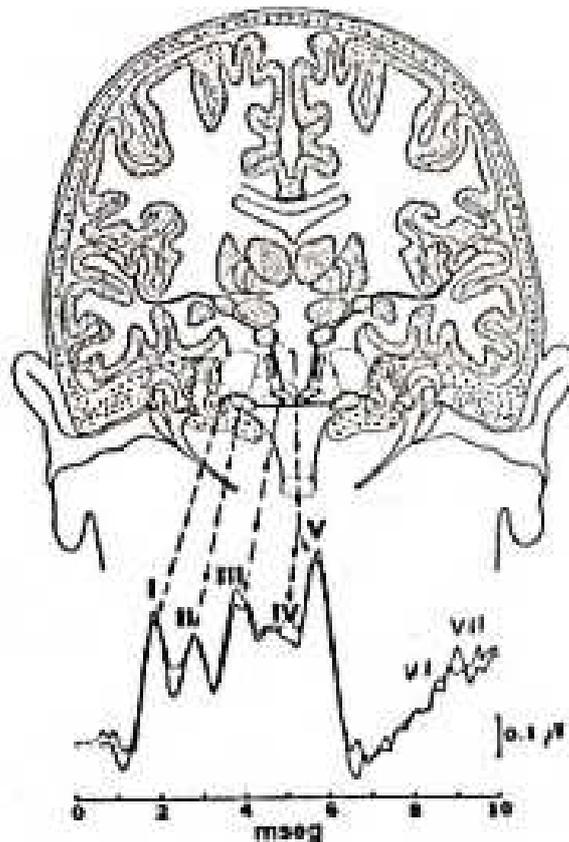


FIGURA 6 – Potencial evocado auditivo de curta latência e sítios geradores.
Fonte: NORTHERN, DOWNS (2005).

As origens das principais ondas são: onda I – cóclea (potencial de ação do nervo coclear); onda III – complexo olivar superior e onda V – colículo inferior. (KAVANAGH *et al*, 1984).

A análise (figura 6) consiste em determinar as latências absolutas (tempo em *ms* em que a onda ocorreu), as latência inter-picos (período de tempo entre ondas: I-III, III-V e I-V) e a diferença binaural da onda V, além de outras análises realizadas de acordo com a necessidade do quadro (MATAS, 2002; DURRANT, FERRARO, 2001).

Os intervalos inter-picos referem-se aos trajetos a seguir: I-III → nervo e segmento bulbo-pontino; III-V → ponte e mesencéfalo; I-V → todo trajeto até mesencéfalo (MATAS, 2002).

Indicações da avaliação por potenciais evocados auditivos de curta latência (KAVANAGH *et al*, 1984):

- 1) Determinar limiar eletrofisiológico auditivo de crianças ou de indivíduos que não são cooperativos.
- 2) Verificar a integridade eletrofisiológica do nervo coclear e tronco encefálico.
- 3) Monitorar cirurgias (fossa posterior).
- 4) Monitorar pacientes em coma e auxiliar no diagnóstico de morte cerebral.

2.2.2.2.5 Potenciais evocados auditivos de média latência

Os testes eletrofisiológicos disponíveis para avaliação do processamento auditivo são os potenciais auditivos evocados de média e longa latência. Tais testes são empregados para avaliação das vias auditivas centrais cujas alterações não podem ser vistas por exames de imagem (ASHA, 1990).

Os potenciais de média latência ocorrem a partir de 20ms após o estímulo auditivo ser realizado e sofre importantes variações com o nível de maturação do sistema nervoso central em crianças até 10 anos. Segundo a literatura, as ondas dos potenciais de média latência podem apresentar atrasos ou ausências em crianças normais nessa faixa etária. Assim, este exame é indicado para avaliação longitudinal e entre sujeitos da maturação do processamento auditivo em crianças menores de 10 anos (CHERMAK, MUSIEK, 1997).

2.2.2.2.6 Potenciais evocados auditivos de longa latência

Os potenciais auditivos de longa latência surgem a partir de 80ms após a apresentação do estímulo sonoro e apresentam componentes positivos (P) e

negativos (N). São categorizados em *Exógenos* e *Endógenos* de acordo com determinadas características, a saber: os potenciais exógenos são influenciados por eventos extrínsecos, relacionados às características do estímulo. Os endógenos relacionam-se a eventos intrínsecos, percepção e cognição (COLES, RUGG, 1995).

Os potenciais exógenos, de acordo com a latência em milissegundos são: N100 ou N1 originado no córtex auditivo supratemporal e P200 ou P2 originado no córtex auditivo fronto-lateral supratemporal. Relacionam-se à atenção auditiva não consciente (KRAUS, MCGEE, 1994).

Os potenciais endógenos são: N200 ou N2 originado no córtex auditivo supratemporal, responsável pela percepção, discriminação, conhecimento e classificação de um estímulo auditivo; e P300 ou P3 (MCPHERSON, 1996).

O potencial eletrofisiológico P3 ou P300 - que ocorre geralmente após 300 ms da apresentação do estímulo é que será, aqui, descrito.

Este potencial foi primeiramente relatado em 1965 e, desde então, tem sido o componente de potencial auditivo evocado mais frequentemente relatado em estudos de disfunção cognitiva e demência (KRAUS, MCGEE, 1994).

A onda do P300 é gerada pela expectativa da percepção sonora de um indivíduo atento a um estímulo alvo dentro de um “paradigma raro”. Tal paradigma apresenta uma série de estímulos que são, ocasionalmente, diferentes (COURCHESNE, COURCHESNE, HILLYARD 1978). Exemplificando-se, na série 1000Hz (Hertz) ou 1KHz 1KHz 1KHz 2KHz 1KHz 1KHz 2KHz 1KHz 1KHz, os sons de 2KHz são os estímulos raros ou alvos, enquanto que os sons de 1KHz são os estímulos frequentes (não-alvo).

Durante os testes, solicita-se ao indivíduo que identifique por contagem, o número de ocorrência dos estímulos alvo, que correspondem a 20% das apresentações. Quando o indivíduo realiza essa seleção, o P300 é gerado (POLICH, STARR, 1984).

O P300 pode ter um componente inicial (P3a), notado quando o paciente ignora o estímulo e o componente tardio (P3b) quando há atenção. O subcomponente P3b será elucidado quando for maior a dificuldade do exame (POLICH, 2007).

Os sítios geradores do P300 não são totalmente conhecidos. Contudo, registros intracranianos sugerem que estruturas corticais (córtex frontal, córtex centro-parietal e córtex auditivo) e subcorticais (regiões do sistema límbico como o hipocampo, tálamo e formação reticular mesencefálica) contribuem para sua geração uma vez que são estruturas envolvidas com os processos de memória de trabalho e atenção seletiva (FRODL-BAUCH *et al*, 1999; MUSIEK, LEE 2001).

A onda do P300 é captada por eletrodos de superfície que podem ser colocados na linha média do couro cabeludo nas posições Fz ou Cz ou Pz após a limpeza e preparação adequada da pele (CHERMAK, MUSIEK, 1997) e pode ser avaliadas em crianças a partir de oito anos de idade (figura 5).

Quanto aos critérios para captação e análise, a literatura recomenda (JAEGER, PARENTE, 2010): impedância máxima de 5K Ω (KOhms) e a diferença entre eletrodos menor ou igual a 2K Ω . Os estímulos mais utilizados são: 1000Hz - estímulo frequente e 2000Hz – estímulo raro apresentados de forma binaural de 70 a 80dBNA com paradigma de 80% de estímulo frequente e 20% estímulo raro depois de realizado o treino auditivo. A frequência de apresentação dos estímulos pode ser de 0,5 a 1,0 estímulos por segundo. Amplitude de traçado inicial de 5 μ V (microvolts) sendo os filtros de escala: 200 μ V, passa alta de 1Hz e passa baixa de 20Hz em janela temporal de 500 a 1000ms, a subida (*Rise*) e descida (*Fall*) de 20% a 25% e o platô (*Plateu*) de 50% a 60%.

O estímulo auditivo pode ser através de “click” ou *tone burst*. O estímulo *tone burst* permite a realização de testes auditivos mais específicos por frequência do que o estímulo “click”. A vantagem de estimulação por *tone burst* é a possibilidade de maior concentração de energia aplicada em regiões da cóclea sem alcançar a região de sobrecarga não-linear dos transdutores. Em outras palavras, substitui-se o pico aumentado de intensidade pela duração. Assim, as respostas podem ser eliciadas por estimulação com *tone burst* onde não seriam claramente identificadas com o estímulo *click* (KEMP, RYAN, BRAY, 1990).

A marcação das ondas é realizada de forma subjetiva (figura 7). Sendo assim, autores avaliaram e observaram maior confiabilidade inter e intra-observadores para o critério de marcação da onda P300 sendo a “onda mais robusta após o complexo

N1-P2-N2 (três primeiras ondas que aparecem na sequência e apresentam polaridade negativa – positiva – negativa, respectivamente, ocorrendo na replicação dos traçados frequente e raro, entre 60 e 350ms (JUNQUEIRA, COLAFÊMINA, 2002).

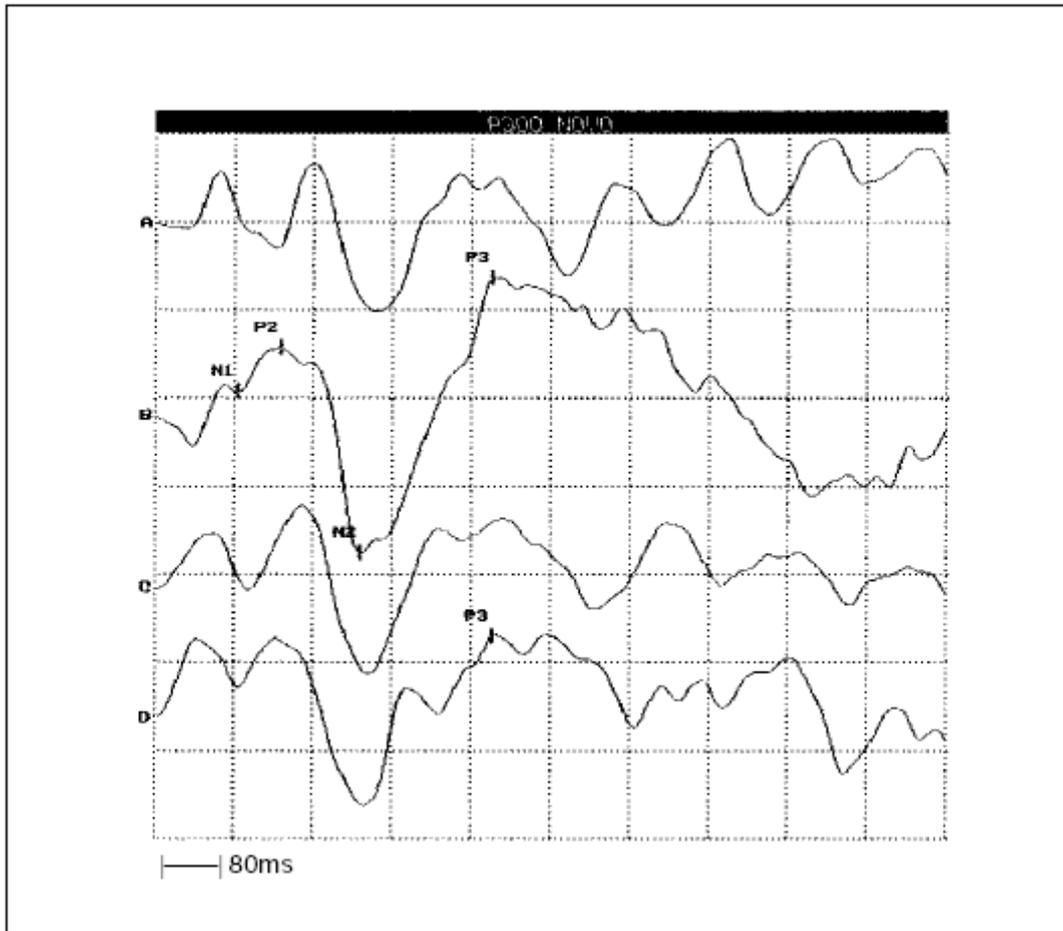


FIGURA 7 – Exemplo da marcação correta da onda P300. Fonte: JUNQUEIRA, COLAFÊMINA, 2002.

A latência e amplitude são os componentes da onda P300 passíveis de interpretação. O atraso das latências ou sua ausência indica anormalidades, assim como a diminuição das amplitudes. Contudo, a amplitude apresenta importante variabilidade, o que torna este índice menos efetivo que as latências para detecção de alterações. As latências devem ser ajustadas para idade uma vez que é observada diminuição da latência e aumento da amplitude dos oito anos até a

adolescência, sendo que a morfologia da onda melhora nesse período (POLICH, HOWARD, STARR, 1985).

Autores sugerem que cada serviço estabeleça seu parâmetro de normalidade para idade e sexo (JAEGER, PARENTE, 2010). No Brasil, autores verificaram que crianças (N=60) de oito a 13 anos sem repetência escolar apresentaram latência de P300 igual a 332,25 ms (Desvio-padrão 34,57) (FARIAS, TONIOLO, CÓSER, 2004). Outros estudos também apresentam latências médias semelhantes ao avaliarem crianças com bom desempenho escolar, a saber: VISIOLI-MELO, ROTTA (2000) avaliaram 32 crianças brasileiras e encontraram valor médio de P300 de 336ms e desvio-padrão de 53; JIRSA, CLONTZ (1990) encontraram valores de média do P300 de 315ms e desvio-padrão de 35,70, JIRSA (1992) relataram valor da latência média de P300 de 320ms e desvio-padrão de 32,80.

O P300 não fornece informação de lateralidade de alterações. Contudo, seus valores de especificidade (70%) e sensibilidade (80%) são os maiores dentre os potenciais auditivos tardios (MUSIEK, BARAN, PINHEIRO, 1992). Além disso, o atraso da latência de P300 e/ou aumento da amplitude estão correlacionados com declínio cognitivo, evidenciado em estudos neuropsicológicos com idosos, pacientes com esclerose múltipla, paralisia supra-nuclear progressiva, em lesões cerebrais focais e em crianças com dificuldades de aprendizagem (EBNER *et al*, 1986).

2.3 Acometimento audiológico na infecção pelo HIV

Antes do uso da terapia antirretroviral, manifestações otológicas, otite aguda recorrente/crônica ou otite com efusão, eram consideradas manifestações frequentes na infecção pelo HIV e, por isso, apresentavam grande relevância clínica (GONÇALVES, 1995). Eram manifestações descritas precocemente no curso da infecção pelo HIV (BOHADANA *et al.*, 1998; TIMON; WALSH, 1989). Nessa época, segundo membros da *American Speech-Language Association* (ASHA) e da *International Association of Physicians in AIDS Care* (IAPAC), 75% dos adultos com infecção por HIV queixam-se de algum tipo de disfunção auditiva durante a evolução da doença (ZUNINGA, 1999).

Considerava-se que as causas das alterações otológicas eram associadas às infecções oportunistas, às drogas ototóxicas e à ação do próprio vírus no sistema cocleovestibular (CECARELLI *et al.*, 1997; CHANDRASEKHAR *et al.*, 1992; GRIMALDI *et al.*, 1993).

Após o surgimento da HAART em 1996, houve importante redução dos quadros otológicos. Os estudos passaram a demonstrar diminuição significativa na prevalência de otite média crônica em adultos e crianças infectadas pelo HIV e em uso regular de HAART (WEBER *et al.*, 2006).

Em estudo recente, realizado com a mesma casuística do presente trabalho, observou-se que as crianças infectadas pelo HIV aqui estudadas não apresentaram alterações nos potenciais evocados auditivos de curta latência quando comparadas a crianças sem a infecção pelo HIV (MARIZ *et al.*, 2009). Contudo, surgiram suspeitas, por meio de relato de casos e estudos descritivos, de que as drogas usadas no tratamento da infecção pelo HIV tivessem efeito ototóxico, ou seja, poderiam causar perda auditiva neurossensorial em adultos. Tal ototoxicidade foi descrita com frequência variando de 1% a 29% (CAMPANINI *et al.*, 2005; CASTRO *et al.*, 2000; FANTRY; STAECKER, 2002; MARRA *et al.*, 1997; SIMDON *et al.*, 2001; VOGESER *et al.*, 1998).

A explicação para a possível ototoxicidade dos medicamentos usados para o tratamento da infecção pelo HIV estaria relacionada às reduções e mutações do ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial (induzidas por ITRN) associadas ao envelhecimento e a infecção por HIV. A diminuição na produção de energia celular e a conseqüente carência dessa energia para seu funcionamento poderiam provocar a morte das células ciliadas do ouvido interno, acarretando perdas auditivas neurossensoriais, ou seja, irreversíveis (CALABRESI; CHABNER, 1997; CHAMBERS; SANDE, 1997; CHENG, 2005; CHINNERY *et al.*, 2000; LEHTONEN *et al.*, 2003; NADOL; MERCHANT, 2001; PALOMINO; PACHÓN, 2003; RYBAK; WHITWORTH, 2005; SEIDMAN *et al.*, 1996; TSENG *et al.*, 1997). Entretanto, nenhum desses estudos foi controlado.

Estudo controlado do tipo caso-controle avaliou em 2008 a ototoxicidade relacionada ao uso de HAART em 162 adultos em tratamento regular e a associação entre

HAART e ototoxicidade não foi observada (VIEIRA *et al*, 2008). Esses resultados se contrapuseram aos estudos anteriores, não controlados, sugerindo que as perdas auditivas relatadas nos estudos anteriores ocorriam ao acaso e em indivíduos predispostos, sendo a HAART, dessa forma, segura para o ouvido interno.

2.4 Acometimento neurocognitivo na infecção pelo HIV no adulto

O HIV invade precocemente o SNC no curso natural de sua infecção, comportando-se muitas vezes como um vírus neurovirulento (neurotóxico), ou às vezes somente como um vírus neurotrópico (KAUL *et al* 2001). Embora já identificado diretamente em neurônios do SNC, o HIV chega mais frequentemente ao cérebro como um infiltrado inflamatório de monócitos ou macrófagos que se estende às células gliais (microglia e astrócito), que são macrófagos fixos cerebrais, atingindo os neurônios cerebrais por via indireta (BAUER *et al* 1989, TORRES-MUNOZ *et al* 2001)

Assim, a infecção pelo HIV está associada ao aumento do risco de acometimento neurológico central, cujas disfunções foram denominadas como desordens neurocognitivas associadas ao HIV (sigla HAND, em inglês) (ANTINORI *et al*, 2007). Tais sequelas incluem déficits cognitivos, linguísticos, motores e comportamentais que interferem negativamente na qualidade de vida dos indivíduos infectados (ROUQUAYROL *et al*, 2003, McNELLY, 2005).

A *American Academy of Neurology* (AAN) em 1991, estabeleceu os critérios diagnósticos das desordens neurocognitivas associadas ao HIV, que foram modificados em 2002, segundo o *HIV Neurobehavioral Research Center* (MANJI 2004). Definiram-se as manifestações como demência associada ao HIV (HAND), o prejuízo neurocognitivo assintomático e a desordem neurocognitiva leve associada ao HIV. A HAND é considerada uma afecção definidora de caso de AIDS, com alta morbidade e mortalidade (MANJI 2004).

Embora o impacto cognitivo não seja universal entre os sujeitos infectados com o HIV, há sinais e sintomas evidentes de declínio cognitivo leve em 30% dos pacientes com infecção assintomática e 50% dos pacientes com AIDS. Estudos recentes indicam que a HAND tem apresentado clara expansão nos pacientes com infecção

assintomática pelo HIV (ROBERTSON *et al*, 2007). O motivo pode estar associado ao aumento da sobrevida com risco cumulativo em indivíduos assintomáticos mais velhos ou ao início tardio de tratamento para o HIV (BREW, 2004).

2.4.1 Avaliações eletrofisiológicas em adultos infectados pelo HIV

Antes do advento da terapia anti-retroviral altamente ativa, estudos eletrofisiológicos reportavam danos no sistema nervoso central e declínio cognitivo nos pacientes infectados (GOODIN *et al*, 1990; OLLO *et al*, 1991; SCHROEDER *et al*, 1994). Pacientes adultos infectados pelo HIV (nove assintomáticos e nove com doença definidora de AIDS) foram submetidos à avaliação cognitiva eletrofisiológica da onda P300 e foram observadas reduções significativas de amplitudes e aumento das latências das ondas nos pacientes com AIDS (OLLO *et al*, 1991).

Em outros estudos, a latência do P300 foi estatisticamente atrasada e as amplitudes significativamente reduzidas em todos os pacientes adultos infectados pelo HIV avaliados (assintomáticos, usuários de drogas e controles não-infectados). Os autores sugeriram que o P300 é sensível aos estágios iniciais da doença, provavelmente por sua dependência de processos mais elevados de atenção e memória os quais são precocemente vulneráveis na infecção pelo HIV (FEIN *et al* 1996; GOODIN *et al*, 1990; SCHROEDER *et al*, 1994).

2.5 Acometimento neurocognitivo na infecção pelo HIV na infância

Antes do desenvolvimento e uso da HAART, cerca de 50% a 90% dos pacientes pediátricos apresentavam manifestações neurológicas centrais graves e progressivas (BELMAN *et al*, 1988; EPSTEIN *et al*, 1985).

O surgimento dos antirretrovirais permitiu o controle da replicação viral, elevação dos linfócitos T CD4+ e reduziu, significativamente, a incidência e gravidade das infecções oportunistas associadas com a infecção pelo HIV, inclusive na população pediátrica (RESINO *et al*, 2006b; SMITH, SIPLON, 2006).

Estudos recentes relataram redução da prevalência de encefalopatia na infância com o uso da HAART de 30% (SHANBHAG, 2005) para 4% (TAMULA, 2003).

Entretanto, apesar do aumento da sobrevida e controle da replicação viral com o tratamento, ainda são relatados prejuízos neurológicos em crianças infectadas pelo HIV. Estudos neuropsicológicos realizados com oito crianças assintomáticas infectadas pelo HIV e em idade escolar (seis a 12 anos) revelaram que em todos os testes aplicados, essas crianças apresentaram déficits significativos de aprendizagem, memória e de percepção quando comparadas a oito crianças que apresentaram soroconversão (FUNDARÒ *et al*, 1998).

Autores compararam o desenvolvimento motor e cognitivo de 25 crianças infectadas verticalmente pelo HIV, por meio da Escala *Bayey* de desenvolvimento Infantil com 25 crianças que apresentaram soroconversão. Os autores verificaram que as crianças infectadas pelo HIV apresentaram desempenho estatisticamente inferior nos testes motores e cognitivos. Ainda, sugeriram que esses resultados decorreram de anormalidades na mielinização e de lesões subcorticais verificadas na tomografia computadorizada de 20 desses pacientes infectados (BLANCHETTE *et al*, 2001).

No Brasil, oito pacientes de dez a 51 anos, infectados pelo HIV foram submetidos ao teste de P300, sendo os resultados comparados aos do grupo controle (25 indivíduos não-infectados de 19 a 24 anos). Os autores não relataram o estadiamento clínico dos pacientes, o tempo de infecção e não mencionaram uso de antirretrovirais. Contudo, observaram diminuição estatisticamente significativa das latências das ondas P300, sugerindo déficits no processamento cognitivo da população estudada (MATAS *et al* 2006).

Segundo autores, alguns regimes de antirretrovirais apresentam baixos níveis de penetração na barreira hematoencefálica. Isso tornaria o sistema nervoso central um reservatório de replicação do HIV na ausência de níveis detectáveis de carga viral no plasma sanguíneo (SONZA *et al*, 2001).

Esse fato justificaria a ocorrência de significativos déficits cognitivos, encontrados por avaliação da onda P300, em pacientes adultos tratados com HAART e em estabilidade imunológica, virológica e clínica (CHAO 2004, POLICH, BASHO, 2002).

Na infância, a encefalopatia pelo HIV pode levar ao retardo no desenvolvimento, microencefalia secundária ou adquirida e déficits nos trato piramidal, principalmente por se tratar de um sistema ainda em formação e maturação (MITCHELL, 2006). A neuropatogênese dessa infecção parece envolver uma cascata de produtos virais, citocinas e quimiocinas e neurotransmissores. Esses fatores causam processos inflamatórios que estimulam a injúria neuronal e a morte secundária de células nervosas por apoptose ou necrose (MITCHELL, 2006; SHANBHAG, 2005; TAMULA, 2003).

Por fim, não está esclarecido, até o presente momento, se a população pediátrica em uso regular de HAART teria, de fato, proteção em relação a um possível dano cognitivo causado pelo HIV. Saber se os medicamentos antirretrovirais utilizados para o tratamento da infecção pediátrica têm penetração suficiente no SNC de modo a, além de evitar infecções oportunistas, garantir um desenvolvimento neurocognitivo semelhante ao da criança não infectada é uma questão que merece ser respondida.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

➤ Verificar, por meio da avaliação do potencial evocado auditivo de longa latência (P300), se as crianças verticalmente infectadas pelo HIV em uso regular de antirretrovirais apresentam alteração no processamento cognitivo da informação sonora.

3.2 Específicos

- Verificar se crianças infectadas pelo HIV, estratificadas por carga viral e por contagem de linfócitos T CD4+ apresentam alteração do P300 quando comparadas com crianças não infectadas pareadas por idade e sexo;
- Verificar se crianças infectadas pelo HIV, estratificadas pela classificação clínica (CDC 1994) apresentam alteração do P300 quando comparadas com crianças não infectadas pareadas por idade e sexo;
- Verificar associação entre esquema e/ou classes de HAART e alteração do P300.

4 MATERIAL E MÉTODOS

As bases de dados utilizadas para revisão da literatura foram MEDLINE (*Medical Literature, Analysis and Retrieval System on line*), LILACS (Literatura Latino Americana de Ciências da Saúde), site do Ministério da Saúde do Brasil e acervo da Biblioteca do Campus da Saúde da UFMG. Os artigos selecionados nos banco de dados eletrônicos foram aqueles cujas datas se limitavam entre 1950 e 2011. As palavras-chave utilizadas foram: *auditory processing, pediatric hiv infection, long latency evoked potential, highly active antiretroviral therapy*.

4.1 Desenho do estudo, tamanho amostral e população estudada

Estudo do tipo caso-controle. Para cálculo do tamanho da amostra foram considerados: 1) os estudos de melhor metodologia dentre outros sobre o assunto 2) nível de significância de 5% e 3) poder de estudo de 80%.

Foi determinado tamanho mínimo de 40 indivíduos para cada grupo estudado, considerando-se a prevalência de encefalopatia em crianças não tratadas com antirretrovirais de 30% (SHANBHAG, 2005) e em crianças tratadas de 4% (TAMULA, 2003).

O tamanho do grupo controle (N= 40) foi determinado pela média das amostras de controle utilizadas em estudos de processamento auditivo em crianças de mesma faixa etária (FARIAS *et al*, 2004; SCHOCHAT *et al*, 2002; ZILLOTTO *et al* 2006).

As crianças com infecção pelo HIV (grupo estudo) que participaram deste estudo foram recrutadas no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Esse centro é um convênio entre Universidade Federal de Minas Gerais e Prefeitura Municipal de Belo Horizonte - CTR-DIP/UFMG-PBH.

O contato com os pais e/ou responsáveis dessas crianças e o convite para participação foi realizado por busca ativa por meio de telefonema.

Quanto à estratificação dos pacientes HIV infectados, foi utilizada a categorização imunológica da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos proposta pelo “*Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria*” (BRASIL, 2009b). Tal informação foi consultada no prontuário do paciente, uma vez que sua determinação é realizada pelo médico que realiza o tratamento da criança. O estadiamento considerado foi aquele registrado no momento da consulta ao prontuário.

As crianças sem a infecção pelo HIV (grupo controle) foram selecionadas em instituição de ensino pública de acordo com o rendimento escolar avaliado pelas professoras dessas crianças. O contato com os pais e/ou responsáveis dessas crianças e o convite para participação foi realizado por meio de carta.

Os fatores socioculturais (baseados no uso de serviço público escolar e de saúde), idade e sexo dos controles foram selecionados de acordo com o grupo de estudo.

Com o aceite do convite, os pais receberam informações orais e escritas (carta de informação e termo de consentimento pós-informado- APÊNDICE A) sobre o objetivo, importância, sigilo, riscos e benefícios da pesquisa, sobre a participação voluntária, orientados sobre os exames que as crianças serão submetidas e o direito de desistir de participar em qualquer momento do estudo sem a perda de quaisquer de seus benefícios. Ainda, foram esclarecidos que, na constatação da desordem do processamento auditivo, as crianças receberiam, gratuitamente, a terapia fonoaudiológica.

Somente após a assinatura do termo de consentimento, os pais/responsáveis responderam a um questionário (APÊNDICE B) sobre o desenvolvimento auditivo da criança e dados sobre sua saúde. Logo em seguida, as crianças foram submetidas às avaliações do estudo (figura 8).

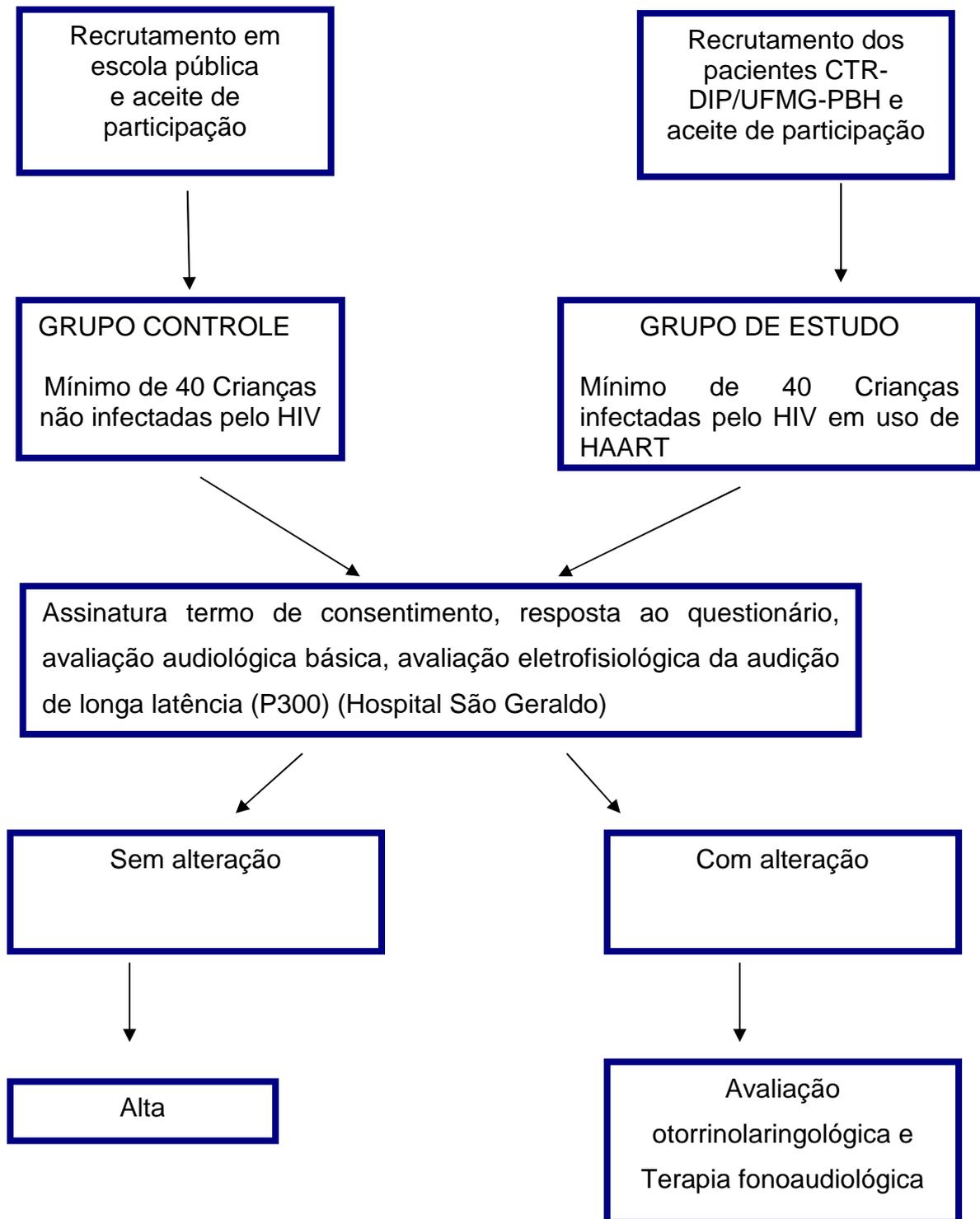


FIGURA 8 – Fluxograma do estudo

4.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão dos grupos foram:

- Grupo controle: ter de oito a 13 anos, estar frequentando o ensino fundamental regularmente e com rendimento escolar adequado e concordância dos pais.
- Grupo de estudo: ter de oito a 13 anos, ser verticalmente infectado pelo HIV, estar frequentando o ensino fundamental regularmente, estar em uso regular de antirretrovirais e concordância dos pais.

A faixa etária considerada neste estudo refere-se àquela, que, por definição, corresponde à faixa etária da infecção pediátrica (BRASIL, 2011a).

4.3 Critério de exclusão

Para ambos os grupos: presença de perda auditiva condutiva ou neurosensorial,

Para o grupo infectado pelo HIV: 1) uso irregular da medicação anti-retroviral, informação obtida a partir da entrevista com o acompanhante da criança e informações no prontuário médico; 2) história de infecções ou de qualquer doença no SNC que pudesse causar desordens no processamento auditivo.

4.4 Comitê de Ética em Pesquisa e termo de consentimento livre e esclarecido

O projeto deste estudo e seu termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) parecer 556/07 conforme ANEXO A.

Todas as crianças cujos resultados foram considerados alterados receberam tratamento otorrinolaringológico e/ou terapia fonoaudiológica de processamento auditivo no Ambulatório de avaliação e terapia dos Transtornos do Processamento Auditivo do Serviço de Fonoaudiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

4.5 Procedimentos, local da pesquisa e equipamentos

Todas as avaliações foram realizadas no Hospital São Geraldo, anexo ao Hospital das Clínicas da UFMG.

O questionário, elaborado para este estudo (APÊNDICE B), foi aplicado a todos os responsáveis pelos participantes com o objetivo de identificar: o esquema de terapia anti-retroviral em uso, história pregressa e atual de saúde, os sintomas de alteração do processamento auditivo, desempenho escolar.

A carga viral, contagem de linfócitos T CD4+ e a classificação clínica da doença foram consultadas no prontuário da criança ou verificadas no exame mais recente cuja cópia encontrava-se com o responsável pelo paciente.

Após a resposta ao questionário, todas as crianças foram submetidas às seguintes avaliações:

1. Imitanciometria – realizada a pesquisa da curva timpanométrica e verificada a presença do limiar do reflexo estapediano contralateral nas frequências de 500, 1K, 2K e 4KHz, bilateralmente por meio do Imitanciômetro da marca *INTERACOUSTICS*[®] modelo Az7.

2. Audiometria tonal e vocal– As avaliações audiométricas foram realizadas em cabina acústica com audiômetro *AMPLAID*[®], modelo 260. Foram testadas as frequências de 250, 500, 1K, 2K, 3K, 4K, 6K e 8KHz por via aérea e 500, 1K, 2K, 3K, 4KHz por via óssea, quando os limiares aéreos ultrapassavam 25 dBNA. A logaudiometria foi realizada pela determinação do limiar de reconhecimento de fala (LRF) e do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF).

3. Avaliação eletrofisiológica de longa latência da audição (P300) - Utilizou-se o aparelho MASBE da marca *CONTRONIC*[®] para captação dos sinais dos potenciais de longa latência (P300).

Para a avaliação eletrofisiológica, solicitou-se que os responsáveis levassem as crianças descansadas. Essas foram posicionadas em maca confortável em sala silente após limpeza da pele com pasta abrasiva (*CONTRONIC*[®], *Brasil*).

A derivação dos eletrodos foi baseada no Sistema Internacional 10-20, sendo os eletrodos posicionados com pasta eletrolítica na frente (terra – F_{pz} e positivo em F_z) e os negativos nas mastóides direitas e esquerdas (A2 e A1) (JASPER, 1958). Impedância máxima aceita foi de $5k\Omega$ e a diferença entre eletrodos não deveria passar de $2k\Omega$.

Os estímulos utilizados foram do tipo *tone burst* (1000Hz - estímulo frequente e 2000Hz – estímulo raro ambos com envelope trapezoidal) e foram apresentados de forma binaural a 80dB NA (nível de audição) com paradigma de 80% de estímulo frequente e 20% estímulo raro depois de realizado o treino auditivo. Para ambos tipos de estímulos, a subida (*Rise*) e descida (*Fall*) foram de 20% e o platô (*Plateu*) de 60%.

A frequência de apresentação dos estímulos foi de 0,8 estímulos por segundo, sendo empregado um total de 500 promediações. Essas promediações referem-se ao número total de estímulos que geraram respostas evocadas aceitas, sendo que 94 foram geradas por estímulos raros promediados. Amplitude de traçado inicial foi de $5\mu V$ sendo os filtros de escala: $200\mu V$, passa alta de 1Hz e passa baixa de 20Hz em janela temporal de 1000ms. Empregado filtro de 60Hz. Teste realizado com replicação (JAEGER, PARENTE, 2010).

4.6 Parâmetros avaliados

4.6.1 Avaliação audiológica básica

Considerou-se na avaliação audiológica básica:

- 1) Audição normal: limiares auditivos até 25dB nas frequências de 250, 500, 1K, 2K, 3K, 4K, 6K e 8KHz;
- 2) Perda auditiva condutiva: limiares ósseos melhores que 25dB e presença de *gap* aéreo-ósseo igual ou maior a 15dB presença de *gap* aéreo-ósseo maior que 15 dB;
- 3) Perda neurossensorial: limiares auditivos ósseos e aéreos maiores que 25dBNA;

4) Logaudiometria normal: IPRF igual ou acima de 88% e LRF comprobatório da média dos limiares aéreos de 500, 1000 e 2000 Hz.

A imitanciometria foi considerada normal quando as curvas timpanométricas apresentavam formatação A (curva normal) e os reflexos estapedianos estavam presentes às frequências de 500, 1K, 2K e 4K Hz. Os valores das intensidades mínimas de deflagração do reflexo (limiar) considerados normais foram aqueles contidos entre 70 e 90 dBNA acima do limiar audiométrico para cada frequência (MUNHOZ, SILVA, 2000).

4.6.2 Avaliação eletrofisiológica do processamento auditivo

Nas avaliações dos potenciais evocados auditivos de longa latência foram considerados:

1 – A ocorrência da onda P300, sendo esta marcada como pico mais robusto após a identificação do complexo N1-P2-N2 (JUNQUEIRA, COLAFÊMINA, 2002) (figura 9).

2 – As latências absolutas das ondas P300 geradas pela atenção e memória de trabalho à estimulação auditiva e contagem dos eventos raros.

Serão consideradas como alterações do processamento auditivo (variáveis-resposta):

1 – Ausência da onda P300;

2- Aumento das latências das ondas P300 quando comparado ao grupo controle.

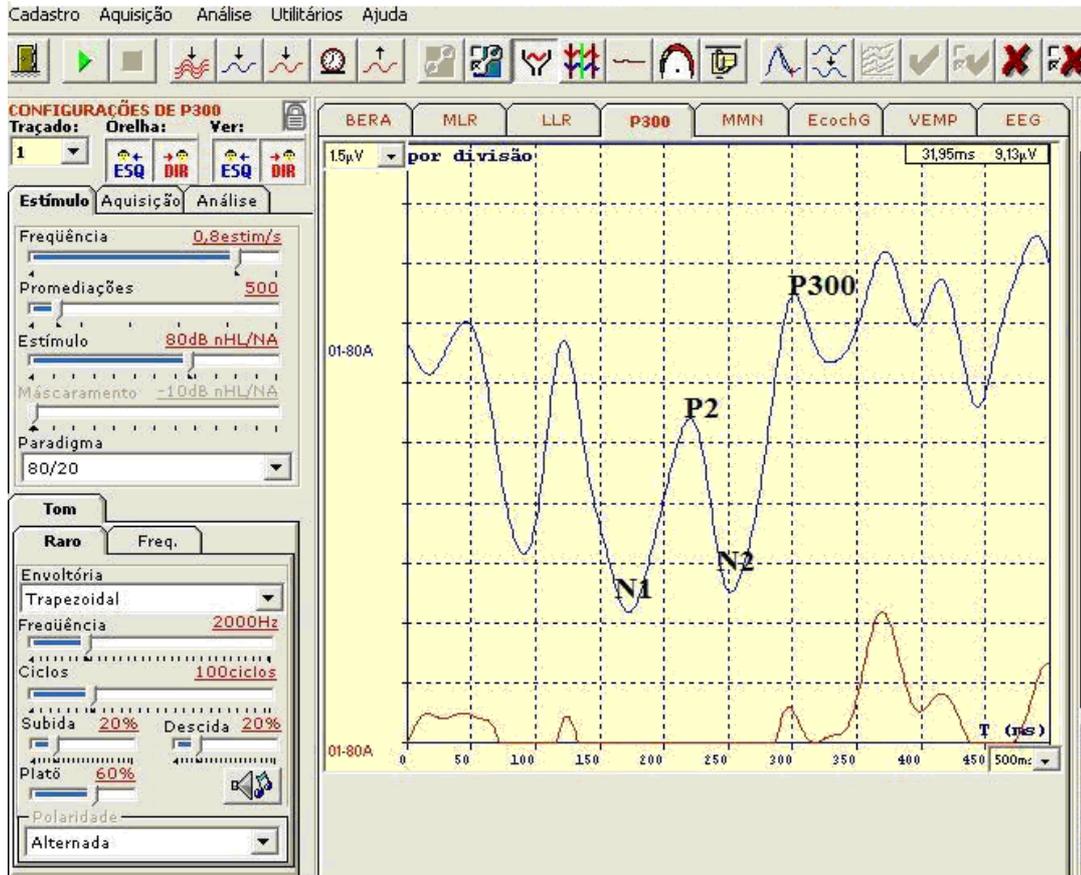


FIGURA 9 – Exemplo do critério de marcação da onda P300 utilizada neste estudo. Exame normal.

4.7 Registro dos dados e análise estatística

O registro dos dados foi realizado em formulário padronizado para todos os pacientes.

Os dados foram analisados e comparados estatisticamente por meio do programa *Epi Info Windows*, versão 3.5.1, sendo as variáveis categóricas comparadas pelo Teste Qui-Quadrado e variáveis contínuas pelo teste *T de Student*. O nível de significância estatística considerado foi de 5%. O poder do estudo foi estimado em 80%.

5 RESULTADOS

5.1 Sujeitos

Participaram deste estudo 43 crianças infectadas pelo HIV (grupo estudo) e 55 crianças de mesma faixa etária e sexo, oriundas de escola pública (grupo controle). Três crianças de cada grupo (6,9% e 5,4% respectivamente) foram excluídas do estudo devido à presença de perdas auditivas condutivas constatadas na avaliação audiológica básica ($P=1,00$; $OR= 1,30$; $IC= 0,20-8,65$).

Perdas neurossensoriais não foram detectadas em qualquer grupo. Sendo assim, o grupo de estudo foi composto por 40 crianças e o grupo controle por 52 crianças.

A distribuição dos grupos quanto à faixa etária está disposta no gráfico 1, quanto ao gênero no gráfico 2 e ambos na tabela 1 (apêndice C).

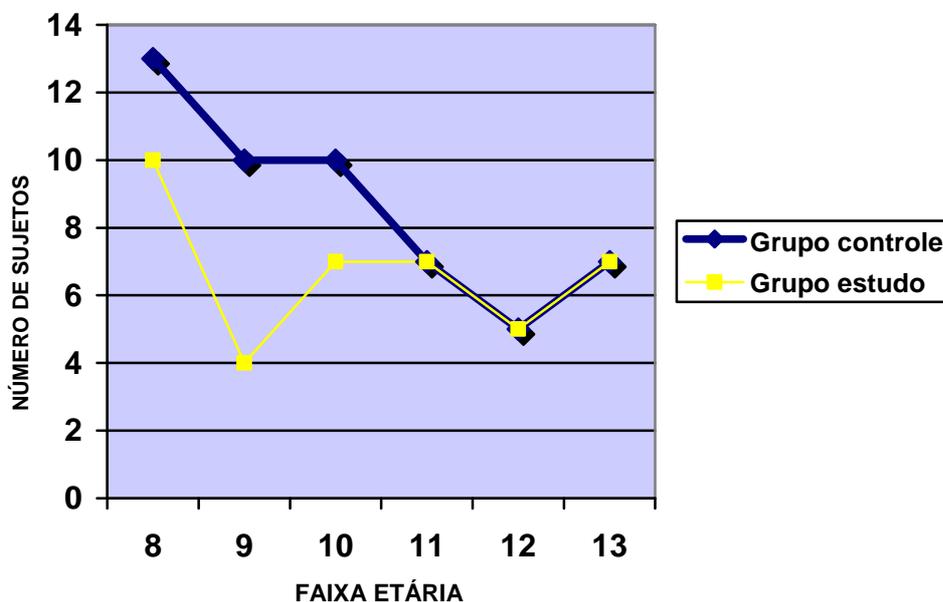


Gráfico 1 - Distribuição por faixa etária de 40 crianças com infecção pelo HIV e de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2011.
Valores de P por faixa etária: 8 anos = 0,40; 9 anos = 0,58; 10 anos = 0,51; 11 anos = 1,00; 12 anos = 1,00 e 13 anos = 0,57.

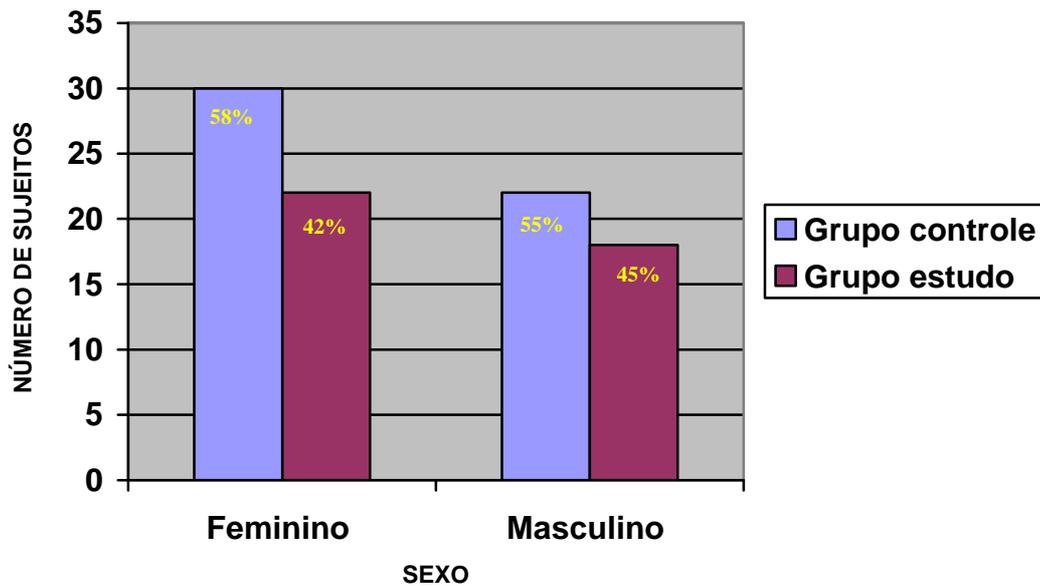


Gráfico 2 - Distribuição quanto ao gênero de 40 crianças com infecção pelo HIV e de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2011. P=0,96.

5.2 Estratificação das crianças infectadas pelo HIV por classificação CDC 1994, esquemas antirretrovirais, carga viral e contagem de linfócitos T CD4+

Nenhum paciente estava em uso de inibidor de fusão T-20 (enfuvirtida), inibidor da integrase e inibidor de CCR5. A distribuição por frequência dos 22 esquemas utilizados está disposta na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição frequencial dos 22 esquemas antirretrovirais utilizados por 40 crianças infectadas pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.

ESQUEMAS	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV	
	N	%
AZT+3TC+NVP	5	12,5
AZT+ddl+EFZ	4	10,0
AZT+3TC+EFZ	4	10,0
AZT+3TC+LPV/r	3	7,5
AZT+ddl+LPV/r	2	5,0
3TC+d4T+NFV	2	5,0
AZT+ddl	2	5,0
3TC+ABC+LPV/r	2	5,0
AZT+ddl+NFV	2	5,0
ddl+d4T+EFZ	2	5,0
AZT+3TC+EFZ+LPV/r	1	2,5
AZT+EFZ	1	2,5
3TC+EFZ+LPV/r	1	2,5
3TC+LPV/r+SQV	1	2,5
3TC+d4T+EFZ	1	2,5
d4T+LPV/r	1	2,5
AZT+3TC+NVP+LPV/r	1	2,5
d4T+3TC+LPV/r	1	2,5
AZT+3TC	1	2,5
ddl+d4T+NFV	1	2,5
3TC+ABC+NVP+LPV/r	1	2,5
AZT+ddl+NVP	1	2,5
TOTAL	40	100,0

AZT= Zidovudina, 3TC= Lamivudina, NVP= Nevirapina, ddl= Didanosina, d4T= Estavudina, NFV= Nelfinavir, EFZ = Efavirenz, LPV/r= Lopinavir/ritonavir, ABC = Abacavir, SQV= Saquinavir,

A distribuição por frequência da classificação clínica da infecção pelo HIV das crianças incluídas no estudo está disposta na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição por frequência da classificação clínica da infecção pelo HIV (CDC,1994) de 40 crianças infectadas pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.

CDC	Frequência	Porcentagem
A1	3	7,5%
A2	6	15,0%
B1	3	7,5%
B2	8	20,0%
B3	3	7,5%
C2	10	25,0%
C3	7	17,5%
Total	40	100,0%

A distribuição percentual da carga viral (expressa cópias de RNA viral por milímetro cúbico de amostra sanguínea) está disposta na tabela 4 e no gráfico 3.

Tabela 4 - Distribuição da contagem de carga viral das 40 crianças infectadas pelo HIV tratadas com antirretrovirais. Belo Horizonte, 2008-2011.

CARGA VIRAL (CÓPIAS DE RNA VIRAL/ML DE PLASMA)	CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV	
	N	%
ABAIXO DE 50	27	67,5
ENTRE 51 E 10.000	7	17,5
ACIMA DE 10.000	6	15,0
Total	40	100

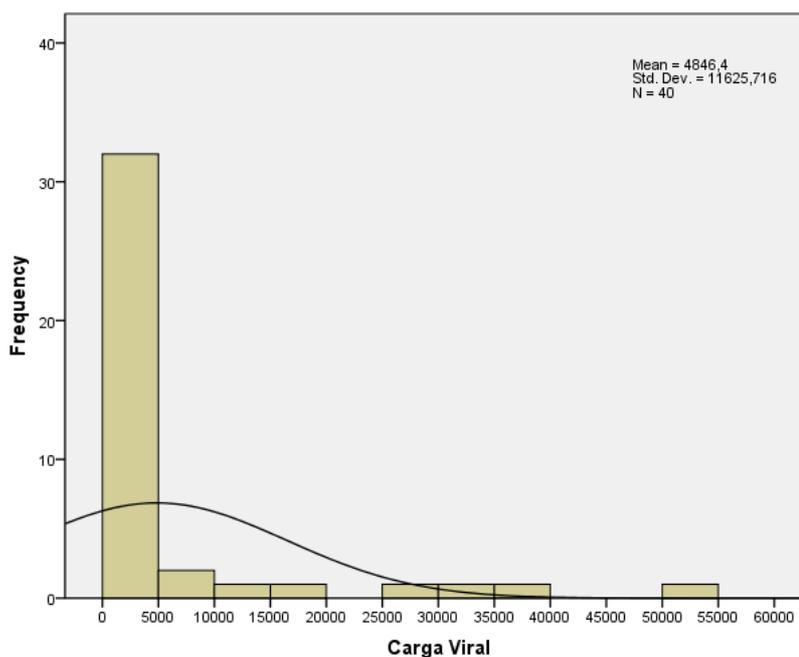


Gráfico 3 – Distribuição por frequência da contagem da carga viral das 40 crianças infectadas pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.

A média da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 890,05 células, desvio-padrão 375,86 sendo o valor mínimo 194, máximo 2034 e mediana 865. A distribuição percentual está na tabela 5 e por frequência no gráfico 4.

Tabela 5 - Distribuição da contagem de linfócitos T CD4+ das 40 crianças infectadas pelo HIV tratadas com antirretrovirais. Belo Horizonte, 2008-2011.

CONTAGEM DE CD4+/mm ³	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV	
	N	%
200-499	5	12,5
>500	35	87,5
Total	40	100

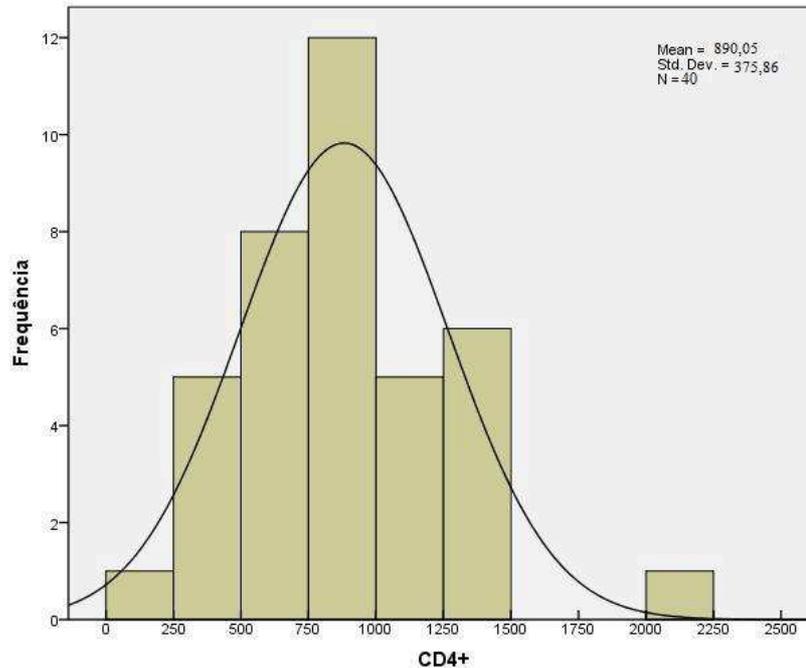


Gráfico 4 – Distribuição por frequência da contagem de linfócitos T CD4+ das 40 crianças infectadas pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.

Tabela resumo com a distribuição dos dados das 40 crianças infectadas pelo HIV quanto à classificação CDC 1994, esquemas antirretrovirais, carga viral, contagem de linfócitos T CD4+ e latência do P300 está disposta no quadro 3 (apêndice D).

5.3 Latências do P300

5.3.1 Correlação com carga viral

A ausência de ondas não foi observada em qualquer grupo.

A comparação das médias das latências do P300 por grupo está apresentada na tabela 6. O grupo de estudo foi estratificado por carga viral. No Gráfico 5, é possível observar a relação entre as medianas dos grupos. A comparação dos grupos quanto às latências do P300 por faixa etária está disposta na tabela 7. O grupo de estudo foi estratificado por carga viral.

Tabela 6 - Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por carga viral em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

Latência P300	GRUPO CONTROLE	GRUPO DE ESTUDO ESTRATIFICADO POR CARGA VIRAL*					
		Menor que 50 cópias	P	Entre 50 e 10.000 cópias	P	Maior que 10.000 cópias	P
Média	316,24	326,07		324,98		347,70	
Desvio- padrão	25,56	29,14		38,89		20,06	
Mínimo	252,07	262,16	0,13	256,49	0,42	313,26	0,0052
Máximo	364,37	375,07		381,37		364,97	
Mediana	317,67	328,60		322,44		355,68	
TOTAL	52	27	-	7	-	6	-

P= probabilidade de significância

*= cópias de RNA viral por mm³

DP= desvio-padrão

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

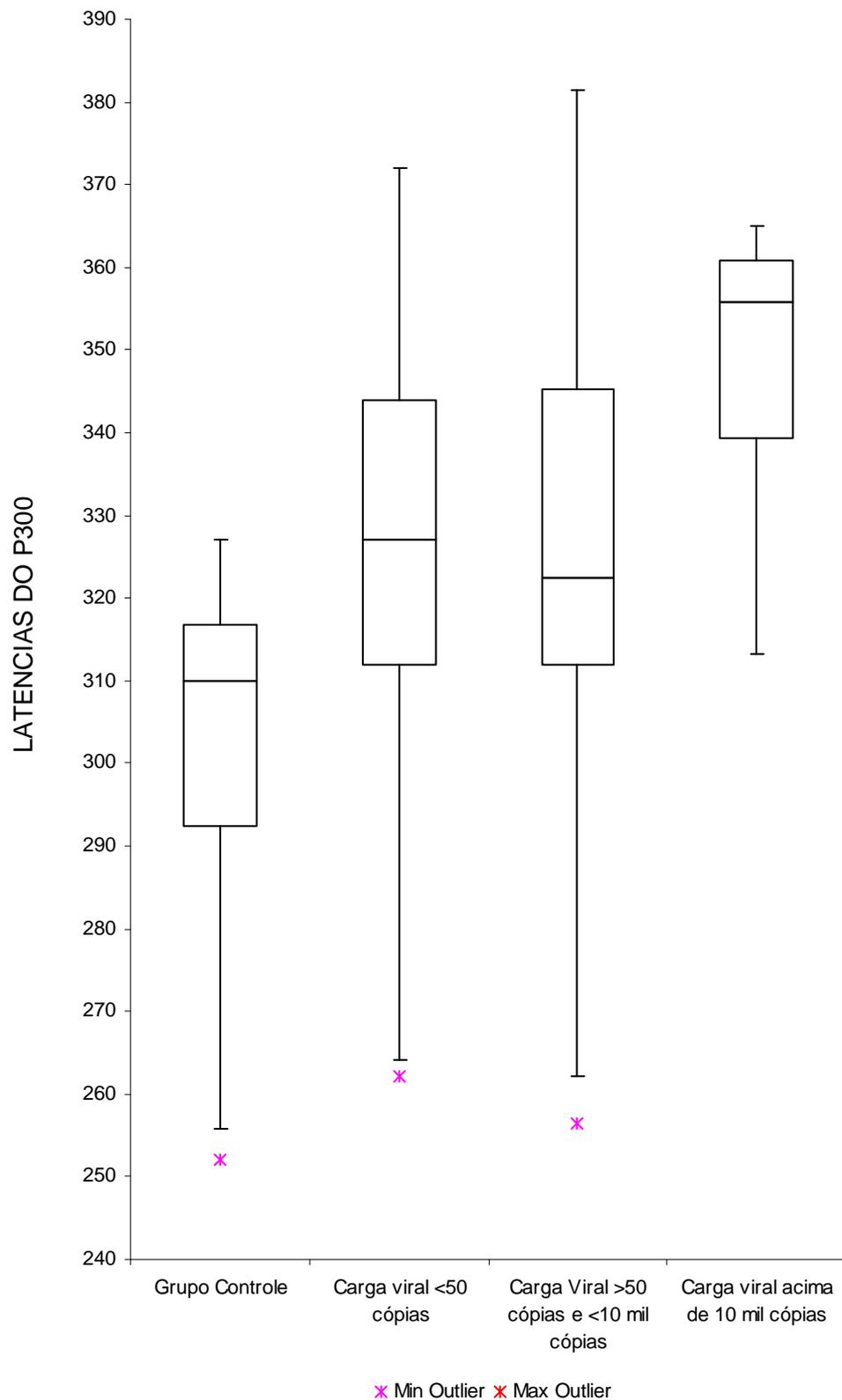


Gráfico 5 – Distribuição comparativa entre o potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por carga viral menor que 50 cópias (27), entre 50 e 10.000 cópias (7) e maior que 10.000 cópias (6) em relação á 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

Tabela 7 – Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por carga viral em relação a 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

IDADE (ANOS)	GRUPO CONTROLE			GRUPO DE ESTUDO ESTRATIFICADO POR CARGA VIRAL*								
	N	P300(DP)	P	Menor que 50 cópias			Entre 50 e 10.000 cópias			Maior que 10.000 cópias		
				N	P300(DP)	P	N	P300(DP)	P	N	P300(DP)	P
08	13	324,52(26,26)	0,67	05	329,99(15,85)	0,67	05	315,70(36,63)	0,97	-	-	-
09	10	323,95(21,81)	0,81	03	328,12(43,46)	0,81	-	-	-	01	323,95(21,81)	-
10	10	302,99(24,91)	0,69	03	310,73(42,91)	0,69	02	348,18(46,93)	0,15	02	302,99(24,91)	0,11
11	07	311,37(19,47)	0,62	05	330,39 (20,47)	0,62	-	-	-	02	311,37(19,47)	0,06
12	05	306,16(31,69)	0,75	05	299,90(28,53)	0,75	-	-	-	-	-	-
13	07	320,85(28,36)	0,11	06	344,30(19,41)	0,11	-	-	-	01	364,97(0)	-
TOTAL	52	-	-	27	-	-	07	-	-	06	-	-

P= probabilidade de significância

*= cópias de RNA viral por mm³

DP= desvio-padrão

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

A associação observada entre aumento da latência do P300 e carga viral acima de 10.000 cópias ($P=0,0052$ - tabela 6, Gráfico 5) pode ser melhor avaliada com a estratificação da amostra por faixa etária (Tabela 7). Observou-se que a associação estatística estava provavelmente relacionada à faixa etária acima de 10 anos ($P=0,06$). Na prática clínica, ao se decidir pelo valor normal ou alterado do P300 compara-se o resultado obtido com o resultado normal esperado para a faixa etária que está sendo testada, tendo por base, preferencialmente, um controle de normalidade do serviço onde está sendo feito o exame. Por isso, a comparação dos grupos foi reavaliada classificando-se os exames como normal ou alterado e variando-se o desvio-padrão de normalidade entre um e dois desvios-padrão. Além disso, optou-se por analisar a latência do P300 em relação aos extremos de carga viral: abaixo de 50 e acima 10.000 cópias. Os resultados considerando um desvio-padrão estão dispostos na tabela 8 e dois desvios-padrão na tabela 9.

Tabela 8 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 33 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por carga viral menor que 50 cópias (27) e acima de 10.000 cópias (6) em relação a 52 crianças não infectadas considerando um desvio-padrão. Belo Horizonte, 2008-2011.

IDADE (ANOS)	CARGA VIRAL*								P
	N	Valor de normalidade do P300**	Menor que 50 cópias		Total	Maior que 10.000 cópias		Total	
			Normal	Alterado		Normal	Alterado		
08	13	350,78	4	1	5	-	-	-	-
09	10	345,76	2	1	3	0	1	1	1,00
10	10	327,90	3	0	3	1	1	2	0,40
11	07	330,84	3	2	5	0	2	2	0,42
12	05	337,85	5	0	5	-	-	-	-
13	07	349,24	3	3	6	0	1	1	1,00
TOTAL	52	-	20	7	27	01	05	6	

P= probabilidade de significância, DP= desvio-padrão

*= cópias de RNA viral por mm³

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

** = considerado um desvio-padrão.

Tabela 9 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 33 crianças infectadas pelo HIV estratificadas por faixa etária e por carga viral menor de 50 (27 crianças) e maior que 10.000 cópias (6 crianças) em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas considerando dois desvios-padrão. Belo Horizonte, 2008-2011.

IDADE (ANOS)	N	Valor de normalidade do P300**	CARGA VIRAL*							
			Menor que 50 cópias			Maior que 10.000 cópias			P	OR(IC)
			Normal	Alterado	Total	Normal	Alterado	Total		
08	13	377,04	5	0	5	-	-	0	-	-
09	10	367,67	2	1	3	1	0	1	1,00	0,00 (0,00 – 309,56)
10	10	352,21	3	0	3	1	1	2	0,40	-
11	07	350,31	4	1	5	1	1	2	1,00	4,00 (0,0 – 1149,95)
12	05	369,54	5	0	5	-	-	-	-	-
13	07	377,57	6	0	6	1	0	1	-	-
TOTAL	52	-	25	2	27	04	02	6	-	-

P= probabilidade de significância

*= cópias de RNA viral por mm³

DP= desvio-padrão

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

** = considerado dois desvios-padrão

Para se avaliar a interferência da carga viral no P300, comparou-se esse potencial entre os grupos estratificados por valor de carga viral abaixo de 50, entre 50 e 10.000 e acima de 10.000 cópias. Os resultados estão apresentados na tabela 10.

Tabela 10 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV em relação á carga viral abaixo de 50 cópias, entre 50 e 10.000 e acima de 10 mil cópias considerando um desvio-padrão. Belo Horizonte, 2008-2011.

CARGA VIRAL**	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV E RESULTADO DO P300*			P	OR	IC
	NORMAL	ALTERADO	TOTAL			
ABAIXO DE 50	18	9	27	0,67	1,50	(0,20 – 10,82)
50 A 10.000	4	3	7			
ABAIXO DE 50	18	9	27	0,14	4,00	(0,48 – 39,95)
ACIMA DE 10.000	2	4	6			
50 A 10.000	4	3	7	0,59	2,67	(0,17 – 50,04)
ACIMA DE 10.000	2	4	6			

P= probabilidade de significância

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

* = considerado um desvio-padrão.

**= Cópias de RNA viral/ml de plasma

5.3.2 Correlação com contagem de linfócitos T CD4 +

Realizou-se a comparação das médias do P300 entre os grupos controle e estudo, estratificando-se esse último de acordo com a contagem de CD4+. Tais resultados estão dispostos na tabela 11. O comportamento do conjunto desses dados e suas simetrias pode ser verificado no Gráfico 6.

Tabela 11 – Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) do grupo de 40 crianças com infecção pelo HIV estratificado por contagem de linfócitos T CD4+ e do grupo de 52 crianças sem essa infecção. Belo Horizonte, 2008-2011.

Latência P300	GRUPO CONTROLE	GRUPO DE ESTUDO ESTRATIFICADO POR CONTAGEM CD4+*			
		200-499	P	>500	P
Média	316,24	341,84		326,77	
Desvio- padrão	25,56	21,44		31,07	
Mínimo	252,07	313,26	0,03	256,49	0,09
Máximo	364,37	362,45		381,37	
Mediana	317,67	352,36		327,47	
TOTAL	52	5	-	35	-

P= probabilidade de significância

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

*= número de células por mm³

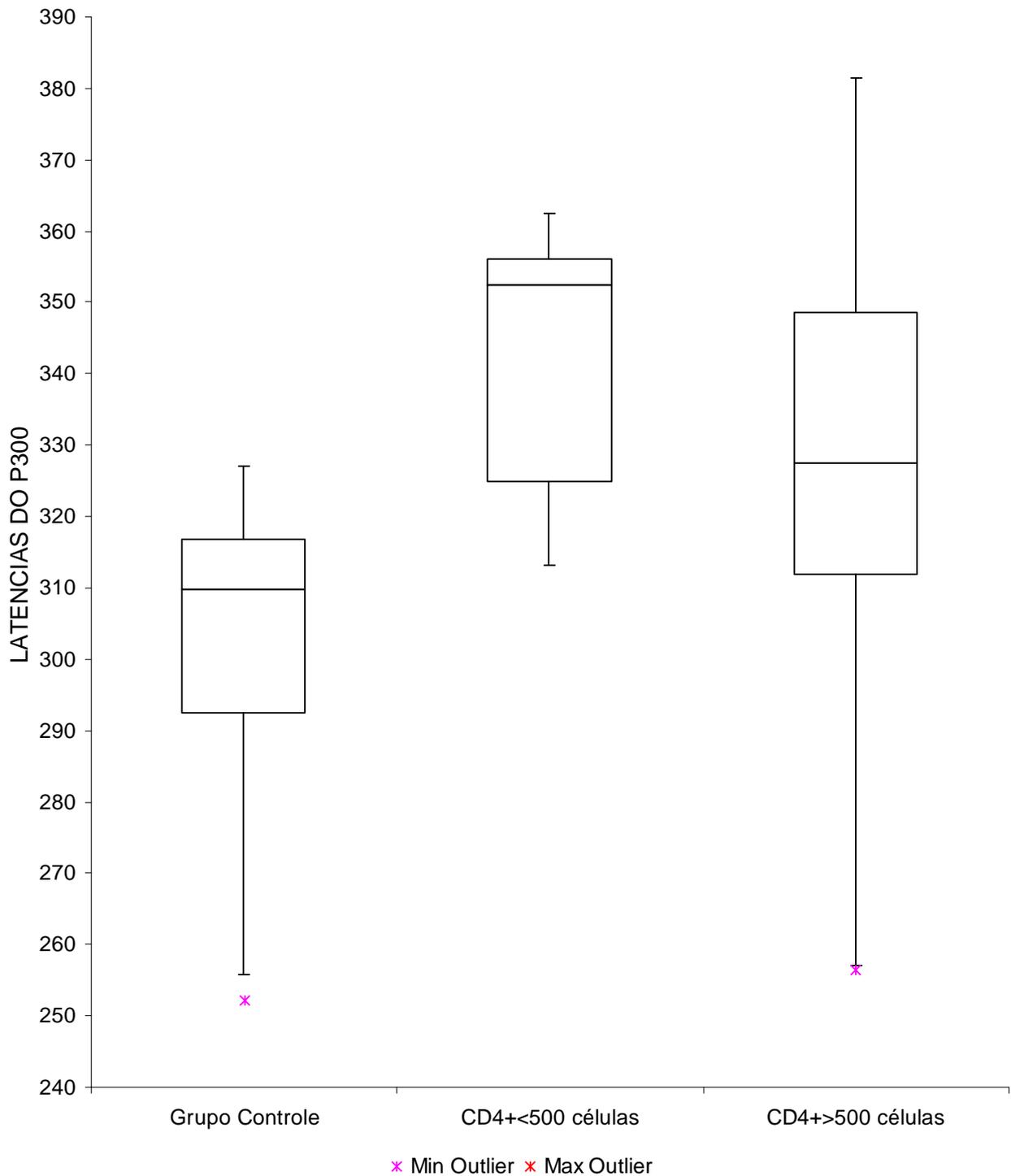


Gráfico 6 – Distribuição comparativa entre o potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV com contagem de linfócitos T CD4+ maior (35) e menor (5) que 500 células em relação a 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

A comparação dos grupos controle e estudo quanto às latências do P300 por faixa etária em relação à contagem de linfócitos T CD4+ está disposta na tabela 12. Observa-se associação entre aumento de latência e redução da contagem de linfócitos T CD4 + para as crianças na faixa etária de 11 anos (P=0,02). A faixa etária de 12 anos teve a sua análise prejudicada pelo menor número de participantes. Na faixa etária de 13 anos, observa-se tendência para a associação estatística (P=0,07).

Tabela 12 – Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

IDADE (ANOS)	GRUPO CONTROLE		GRUPO DE ESTUDO ESTRATIFICADO POR CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+*					
	N	P300(DP)	200-499			>500		
			N	P300(DP)	P	N	P300(DP)	P
08	13	324,52(26,26)	1	325,02(0)	-	9	322,60(29,32)	0,87
09	10	323,95(21,81)	-	-	-	4	334,89(37,98)	0,50
10	10	302,99(24,91)	2	337,85(34,78)	0,11	5	325,71(43,50)	0,21
11	07	311,37(19,47)	2	354,25(2,67)	0,02	5	326,50(16,74)	0,19
12	05	306,16(31,69)	-	-	-	5	299,90(28,53)	0,75
13	07	320,85(28,36)	-	-	-	7	347,64(20,78)	0,07
TOTAL	52	-	5	-	-	35	-	-

P= probabilidade de significância

*= número de células por mm³

DP= desvio-padrão

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

A comparação foi novamente realizada considerando-se o P300 normal com um desvio-padrão (tabela 13) e dois desvios-padrão (tabela 14). Procurou-se, com isso, variar a acurácia do teste para maior sensibilidade quando se considerou um desvio padrão, ou maior especificidade, quando se comparou considerando-se dois desvios-padrão.

Tabela 13 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas considerando um desvio-padrão. Belo Horizonte, 2008-2011.

GRUPO DE ESTUDO ESTRATIFICADO POR CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+*										
IDADE (ANOS)	N	Valor de normalidade do P300**	200-499		Total	>500		Total	P	OR(IC)
			Normal	Alterado		Normal	Alterado			
08	13	350,78	1	0	1	8	1	9	1,00	0,00 (0,00 – 962,92)
09	10	345,76	-	-	-	2	2	4	-	-
10	10	327,90	1	1	2	3	2	5	1,00	-
11	07	330,84	0	2	2	3	2	5	0,42	-
12	05	337,85	-	-	-	5	0	5	-	-
13	07	349,24	-	-	-	3	4	7	-	-
TOTAL	52	-	2	3	5	24	11	35	-	-

P= probabilidade de significância, DP= desvio-padrão

*= número de células por mm³

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

** = considerado um desvio-padrão

Tabela 14 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por contagem de linfócitos T CD4+ em relação a 52 crianças não infectadas considerando dois desvios-padrão. Belo Horizonte, 2008-2011.

GRUPO DE ESTUDO ESTRATIFICADO POR CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+*										
IDADE (ANOS)	N	Valor de normalidade do P300**	200-499			>500			P	OR(IC)
			Normal	Alterado	Total	Normal	Alterado	Total		
08	13	377,04	1	0	1	9	0	9	1,00	-
09	10	367,67	-	-	-	3	1	4	-	-
10	10	352,21	1	1	2	4	1	5	1,00	4,00 (0,0-149,95)
11	07	350,31	0	2	2	5	0	5	0,04	-
12	05	369,54	-	-	-	5	0	5	-	-
13	07	377,57	-	-	-	7	0	7	-	-
TOTAL	52	-	2	3	5	33	2	35	-	-

P= probabilidade de significância, DP= desvio-padrão

*= número de células por mm³

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

** = considerados dois desvios-padrão

Quando se considerou dois desvios-padrão, duas crianças com CD4+ maior que 500 de 11 anos que apresentaram latências do P300 limítrofes ao resultado normal, foram classificadas como P300 normal. Essas mesmas crianças, quando considerado um desvio-padrão passaram a ser classificadas como P300 alterado (tabela 15).

Tabela 15 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) considerando-se um e dois desvios-padrão na normalidade do P300 de sete crianças com infecção pelo HIV com 11 anos de idade quanto à contagem de linfócitos T CD4+. Belo Horizonte, 2008-2011.

Resultado do P300	Um desvio-padrão		Valor de P
	Contagem de linfócitos T CD4+*		
	>500	< 500	
Normal	3	0	0,42
Alterado	2	2	
TOTAL	5	2	7

Resultado do P300	Dois desvios-padrão		Valor de P
	Contagem de linfócitos T CD4+*		
	>500	< 500	
Normal	5	0	0,04
Alterado	0	2	
TOTAL	5	2	7

P= probabilidade de significância

*= número de células por mm³

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

5.3.3 Correlação com classes de antirretrovirais

Os resultados do P300 do grupo de estudo foram comparados quanto aos três esquemas de antirretrovirais mais frequentemente usados. Tais comparações estão expostas na tabela 16 (apêndice E), tabelas 17 e 18.

Tabela 17 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 20 crianças com infecção pelo HIV quanto aos esquemas antirretrovirais por classes. Belo Horizonte, 2008-2011.

ESQUEMAS	RESULTADO P300		TOTAL	P	OR(IC)
	NORMAL	ALTERADO			
ITN + IP	8	7	15	0,92	0,73 (0,14 – 3,62)
ITN + ITNN	11	7	5		
TOTAL	19	14	20		

P= probabilidade de significância

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

ITRN= Inibidores análogos aos nucleosídeos/nucleotídeos

IP= Inibidores de protease

ITRNN= Inibidores não análogos aos nucleosídeos/nucleotídeos

Tabela 18 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) estratificada por classes de antirretrovirais de 40 crianças com infecção pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.

Classe de Antirretrovirais	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV E RESULTADO DO P300			P	OR	IC
	NORMAL	ALTERADO	TOTAL			
IP	8	7	15	0,11	0,19	(0,02 – 1,56)
x ITRNN	8	9	17			
IP	8	7	15	0,88	1,35	(0,32 – 5,78)
x ITRN	17	11	28			
ITRNN	8	9	17	0,55	0,58	(0,14 – 2,29)
x ITRN	17	11	28			

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

P= probabilidade de significante

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

ITRN= Inibidores análogos aos nucleosídeos/nucleotídeos

IP= Inibidores de protease

ITRNN= Inibidores não análogos aos nucleosídeos/nucleotídeos

5.3.4 Correlação com classificação clínica (CDC, 1994)

Na tabela 19, está disposta a comparação do P300 entre os grupos controle e de estudo em relação á classificação clínica da infecção pelo HIV (CDC, 1994). A comparação das variabilidades das amostras pode ser verificada no gráfico 7.

Tabela 19 – Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) entre 40 crianças com infecção pelo HIV estratificado por classificação clínica da doença e 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

Latência P300	GRUPO CONTROLE	GRUPO DE ESTUDO ESTRATIFICADO POR CLASSIFICAÇÃO CDC 1994					
		CDC A	P	CDC B	P	CDC C	P
Média	316,24	331,61		334,54		322,25	
Desvio- padrão	25,56	20,28		33,02		32,53	
Mínimo	252,07	310,94	0,09	256,49	0,03	262,16	0,43
Máximo	364,37	371,91		375,07		381,37	
Mediana	317,67	330,00		343,27		322,44	
TOTAL	52	9	-	14	-	17	

P= probabilidade de significância

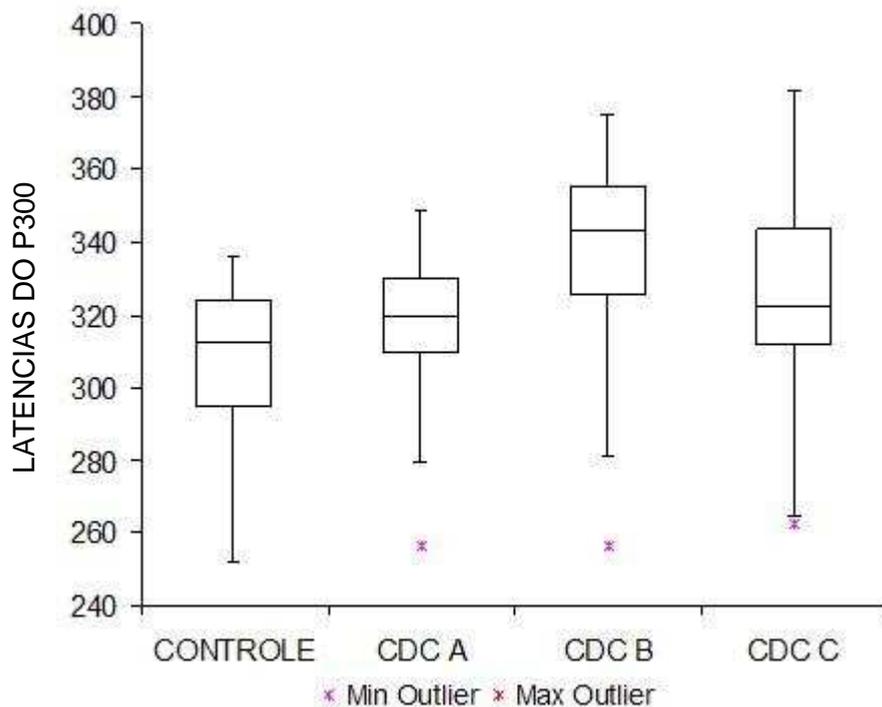


Gráfico 7 - Distribuição comparativa entre o potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV em relação a classificação clínica da doença pelo CDC - 1994 e das 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

6 DISCUSSÃO

6.1 População estudada, tamanho amostral e avaliação do instrumento de teste

Neste estudo, crianças infectadas pelo HIV em uso regular de HAART foram pareadas e comparadas com um grupo de crianças sem HIV e com rendimento escolar adequado quanto ao desempenho no teste P300 (tabela 1, gráficos 1 e 2). O número de participantes por faixa etária seguiu o cálculo do tamanho amostral que foi suficiente e bastante expressivo quando comparado com estudos da cognição na população pediátrica, cujas amostras eram compostas de oito a no máximo 25 crianças infectadas pelo HIV sem grupo controle pareado. (BLANCHETTE *et al*, 2001; FUNDARÒ *et al*, 1998; MATAS *et al* 2006). A inclusão de grupo controle pareado por sexo e idade permitiu, neste estudo, comparações e conclusões mais seguras sobre a influência da infecção pelo HIV tratada com HAART no desenvolvimento cognitivo infantil.

A presença do grupo controle também foi importante para avaliação dos instrumentos de teste utilizados. Foi observada semelhança entre as médias das latências do P300 do grupo controle deste estudo (média 316,24 e desvio-padrão de 25,56) com resultados de outro estudo realizado com mesma aparelhagem e que incluía 60 crianças brasileiras de oito a 13 anos e sem repetência escolar (média 332,25ms e desvio-padrão 34,57) (FARIAS, TONIOLO, CÓSER, 2004). Outros estudos apresentaram resultados semelhantes ao avaliarem crianças não infectadas pelo HIV, de mesma faixa etária e bom desempenho escolar: VISIOLI-MELO, ROTTA (2000) avaliaram 32 crianças brasileiras e encontraram valor médio de P300 de 336ms e desvio-padrão de 53; JIRSA, CLONTZ (1990) encontraram valores de média do P300 de 315ms e desvio-padrão de 35,70, JIRSA (1992) relataram valor da latência média de P300 de 320ms e desvio-padrão de 32,80.

Acredita-se, dessa forma, que os procedimentos e a análise técnica de avaliação eletrofisiológicos empregados neste estudo foram adequadamente padronizados e realizados.

6.2 Perda auditiva

As perdas auditivas foram semelhantes quanto ao tipo e grau entre os grupos. O fato de que crianças infectadas pelo HIV não apresentaram maior frequência de perdas condutivas neste estudo corrobora com estudos que confirmam que o uso regular de HAART protege as crianças de infecções, gerando menos casos de otites (WEBER *et al*, 2006).

A ausência de perdas auditivas neurossensoriais em ambos os grupos também confirma a informação de que a HAART não só protege a criança de infecções como também não causa ototoxicidade (VIEIRA, *et al*, 2007, MARIZ, *et al*, 2007). Estudo com potenciais evocados auditivos de curta latência com a mesma amostra não encontrou diferença estatisticamente significativa da condução nervo coclear entre os grupos. Isso significa que há integridade dessa via auditiva nas crianças que usam HAART de forma regular (MARIZ, *et al*, 2009).

Esses dados confirmam que, do ponto de vista do sistema auditivo periférico e de nervo auditivo, a criança infectada pelo HIV, clinicamente estável e em uso regular de antirretrovirais, não apresenta prejuízos para a audição quando comparada a uma criança sem infecção e mesma faixa etária (tabela 1).

6.3 Latências do P300: comparação entre grupos e suas correlações com contagem de linfócitos T CD4+, carga viral, classificação clínica (CDC, 1994)

A análise dos dados das tabelas 7, 8, 9, 12, 13, 14 e 15 mostra que crianças menores de 10 anos tiveram desempenho satisfatório no P300, enquanto crianças acima de 10 anos deixaram dúvida sobre a correlação de pior desempenho com aumento da carga viral e redução da contagem de linfócito CD4+. Claramente, as crianças na faixa etária de 11 anos com contagem de CD4+ abaixo de 500 células e elevada carga viral tiveram pior desempenho no teste P300 quando comparadas a crianças de mesma faixa etária e gênero que não eram infectadas pelo HIV (tabela 12, 14 e 15, gráfico 6). Na análise das faixas etárias de 12 e 13 anos, a pequena amostra analisada pode ter contribuído para não se demonstrar uma diferença que de fato existia - erro tipo 2 (tabelas 7, 8, 9, 12 e 14). Possivelmente, mesmo em uso

regular de HAART, pacientes pediátricos infectados pelo HIV que estiveram expostos aos vírus por mais tempo (crianças maiores que 10 anos), com elevada carga viral e CD4 + menor que 500 podem apresentar prejuízos de processamento da informação auditiva por dano relacionado ao HIV (gráficos 5 e 6). Daí a importância de se manter esses pacientes, na medida do possível, com ótimo controle imunológico e baixa carga viral.

Na literatura, até o presente momento, nenhum estudo controlado avaliou a cognição de crianças infectadas pelo HIV por meio de potenciais evocados auditivos de longa latência. Estudos não controlados sobre a alteração da cognição de crianças infectadas pelo HIV disponíveis para comparação com o presente estudo não esclarecem sobre o estadiamento clínico da criança ou sobre o uso regular de HAART. Apesar dessas limitações, esses estudos apontam para demonstram alteração das funções cerebrais superiores, como atenção e memória, tal qual observado no presente estudo (BLANCHETTE *et al*, 2001; FUNDARÒ *et al*, 1998; MATAS *et al* 2006).

As implicações dessas alterações são importantes tanto na criança quanto no adulto. Segundo a literatura, adultos infectados pelo HIV, mesmo em tratamento com HAART têm apresentado alterações neurocognitivas (denominadas HAND) mais cedo do que o esperado em indivíduos não infectados pelo HIV. Parece que a frequência de demência tem se mostrado maior em adultos infectados pelo HIV quando pareados por faixa etária com indivíduos não infectados (FEIN *et al* 1996; GOODIN *et a*, 1990; SCHROEDER *et al*, 1994). Considerações vêm sendo feitas acerca da permanência de dano neural subclínico no SNC apesar do tratamento regular com HAART em adultos (BREW, 2004).

Com base nos dados do presente estudo, crianças infectadas pelo HIV com pior controle da infecção podem apresentar desempenho cognitivo pior do que aquele observado em crianças infectadas pelo HIV, mas com bom controle imunológico quando comparadas a crianças sem infecção pelo HIV (tabelas 6, 7, 10, 11, gráficos 5 e 6). Isso significa que o controle da carga viral em crianças, assim como dos níveis de CD4 tem papel fundamental para garantir um menor risco de desenvolvimento de HAND desses indivíduos enquanto adultos. Assim, é possível que crianças infectadas pelo HIV com desempenho escolar insatisfatório e controle

imunológico inadequado possam estar tendo, na verdade, alteração cognitiva associada ao HIV.

Sabidamente, indivíduos com disfunção das habilidades auditivas apresentam maior dificuldade de concentração, atenção, memorização, compreensão, entre outros. Por consequência, podem apresentar déficits de aprendizagem importantes. O diagnóstico das desordens do processamento auditivo é composto por procedimentos já validados na literatura e garantem a avaliação precisa das habilidades auditivas alteradas, incluindo resultados quantitativos e qualitativos. Com essa premissa em foco, independentemente do controle imunológico, crianças infectadas pelo HIV com rendimento escolar insatisfatório deveriam ser triadas quanto ao processamento auditivo. Esses resultados embasam terapias de estimulação, que produzem importantes e satisfatórios resultados, principalmente quando realizadas ainda na infância. O impacto na educação pública poderia ser obtido a um baixo custo com a capacitação de profissionais fonoaudiólogos da rede pública com atuação interdisciplinar.

Ainda, importa discutir a associação entre alteração do P300 e classificação clínica B (CDC, 1994) – tabelas 3, 19 e gráfico 7, que já se associa com alterações clínicas observadas no paciente com imunodeficiência, a saber: pancitopenia, infecções bacterianas sistêmicas, candidíase oral, miocardiopatia, citomegalovirose neonatal, diarreia crônica, estomatite, pneumonia, esofagite por HSV, herpes zoster recorrente, leiomiossarcoma, pneumonia intersticial linfocítica, tuberculose pulmonar, nefropatia, nocardiose, febre persistente, toxoplasmose congênita e varicela disseminada

As crianças pertencentes à categoria B apresentam imunodeficiência estabelecida, cujo tratamento com HAART pode ou não ter sido eficiente no controle do dano neuronal. Vários fatores podem ser considerados, incluindo, por exemplo, o início ou adesão ao tratamento. Os resultados aqui demonstrados sugerem que, apesar do tratamento, as crianças dessa categoria tiveram maior susceptibilidade para desenvolvimento de desordens neurocognitivas, manifestadas como alteração do P300, quando comparada com a categoria A. Esperava-se, contudo, que as crianças da categoria C, maior grupo avaliado (tabela 19, gráfico 7), estando em estágio mais

avanzado de imunodeficiência, apresentassem pior desempenho no P300, o que não foi observado. Justificativas para esse achado são meras suposições.

Possivelmente, essas crianças têm maior atenção dos familiares/responsáveis/profissionais de saúde para controle da infecção. Tal situação geraria maior adesão e uso adequado de HAART, o que poderia ter protegido as crianças das alterações centrais das habilidades auditivas avaliadas neste estudo. Mostra de que o controle clínico dessas crianças estaria adequado é que a carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ desse grupo não foi pior quando comparado às outras categorias, embora essas crianças estivessem mais avançadas no curso da infecção do HIV, com base na classificação clínica do CDC, 1994 (tabela 19, gráfico 7).

6.4 Latências do P300 entre grupos e suas correlações com esquemas antirretrovirais

Nenhum esquema ou classe de antirretrovirais (tabela 2) se associaram com alterações das latências do P300 (tabelas 16 – apêndice E, 17 e 18). Esse dado sugere que há segurança das drogas antirretrovirais quanto à lesão do SNC, tanto quanto aos efeitos adversos quanto tóxicos. Contudo, para maiores e melhores conclusões sobre essa associação, seria interessante incluir e avaliar crianças infectadas pelo HIV sem indicação para uso de HAART. Assim, o desempenho do P300 sem a interferência da HAART seria verificado. Entretanto, os progressores lentos na infância, que apresentam as características acima descritas, são pouco comuns no serviço de referência e esse fato impediu a constituição de um grupo sem o uso de HAART.

6.5 Implicações do estudo para tratamento de adultos infectados pelo HIV

Os resultados deste estudo também podem levar a sugestões para acompanhamento de adultos infectados pelo HIV.

Segundo os relatos da literatura, foram encontradas alterações da latência da onda P300 na infecção pelo HIV em adultos, que foram associadas a distúrbios neurológicos, inclusive em casos de carga viral indetectável (FEIN *et al* 1996; GOODIN *et a*, 1990; OLLO *et al*, 1991; SCHROEDER *et al*, 1994). Considerando os resultados deste estudo, surge a suposição de que mesmo com adequada contagem de CD4+, o indivíduo que permanece com elevada carga viral e ainda sem tratamento com HAART, pode estar mais predisposto para ter o desenvolvimento de distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (HAND), tema que vem sendo objeto de recentes estudos na literatura. (ANTINORI, *et al*, 2007; McNELLY, 2005; ROBERTSON *et al.*, 2007).

Tais fatos levam ao questionamento sobre o momento ideal para início da HAART por adultos infectados. Segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde, o uso da HAART na população adulta deve ser iniciado de acordo com a opinião do médico que acompanha o paciente, estadiamento clínico da doença e em dados laboratoriais. Esses últimos referem-se a contagem de linfócitos T CD4+ (menor que $350/\text{mm}^3$) e a carga viral (maior que 100 mil cópias do vírus) (WHO, 2003).

Considerando os resultados deste estudo, a avaliação por potenciais evocados auditivos de longa latência se mostrou um instrumento capaz de avaliar o comprometimento cognitivo na população pediátrica infectada pelo HIV e talvez possa ser um exame complementar interessante juntamente aos laboratoriais para definir início de HAART em adultos.

6.6 Limitações do estudo

A avaliação da resposta ao tratamento com HAART não foi verificada, assim como o momento terapêutico das crianças quanto à fase de modificação ou adequação do esquema de HAART. Isso porque não se realizou um desenho prospectivo, ou seja, de acompanhamento da resposta terapêutica aos antirretrovirais ao longo de um período de tempo e sim, um estudo transversal. Nesse desenho de estudo, os resultados laboratoriais, esquemas de HAART prescritos e todos os outros dados foram coletados em um único momento do tratamento do paciente.

Outra limitação foi a ausência de recrutamento de crianças e adolescentes que apresentaram soroconversão. Isso se deveu ao número quase inexistente de pacientes com essa característica no serviço.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, crianças verticalmente infectadas pelo HIV e em uso regular de antirretrovirais com carga viral acima de 10 mil cópias apresentaram alterações do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) quando comparadas a crianças não infectadas pareadas por idade e sexo.

Quanto à contagem de CD4+, observou-se que as crianças verticalmente infectadas pelo HIV e em uso regular de antirretrovirais com contagem de CD4+ abaixo de 500 células/mm³ apresentaram alterações do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) quando comparadas a crianças não infectadas pareadas por idade e sexo.

Considerando-se a classificação clínica (CDC 1994), verificou-se que crianças infectadas pelo HIV e em uso regular de antirretrovirais pertencentes à categoria B apresentam alteração do P300 quando comparadas a crianças não infectadas pareadas por idade e sexo.

Nenhuma classe ou esquemas de terapia anti-retroviral altamente ativa se associou com alteração do P300 nas crianças infectadas pelo HIV avaliadas neste estudo.

8 PROPOSIÇÕES

Propõe-se que crianças infectadas pelo HIV com rendimento escolar insatisfatório sejam triadas quando ao processamento auditivo central. O impacto na educação pública poderia ser obtido a um baixo custo com a capacitação de profissionais fonoaudiólogos da rede pública com atuação interdisciplinar.

No caso do adulto infectado pelo HIV, a avaliação objetiva da cognição através do P300 pode, juntamente aos critérios laboratoriais, ter valor na decisão sobre o início de tratamento.

Estudos longitudinais futuros por meio de acompanhamento de crianças e adolescentes usuários de HAART desde a pequena infância podem esclarecer o real poder da relação entre início de HAART e alteração cognitiva observada em adultos.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. Competencies in auditory evoked potential measurement and clinical applications. **ASHA** 1990; Suppl. 2;(32):13-16.

ANDERSON E, ZINK W, XIONG H, GENDELMAN HE. HIV associated dementia: a metabolic encephalopathy perpetrated by virus-infected and immune-competent mononuclear phagocytes. **Curr Opin Neurol**. 1997;10:319-325.

ANTINORI A, ARENDT G, BECKER JT, et al. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. **Neurology** 2007; 69:1789–1799

AZEVEDO MF, PEREIRA LD, GOULART AL, VILANOVA LCP. Avaliação do processamento auditivo central: identificação de crianças de risco para alteração de linguagem e do aprendizado durante o primeiro ano de vida. In: Marchesan IQ, Bolaffi C, Gomes IC, Zorzi JL (org). **Tópicos em Fonoaudiologia**. São Paulo, Lovise: 1995.

AZEVEDO MF. Avaliação subjetiva da audição no primeiro ano de vida. **Temas em desenvolvimento**. 1991; 1(3):11-4.

BAUER PG, SÁ CAM, SION FS. HIV-like particles in neurons of the brain. **V International Conference on AIDS**. Abstract C. 763, Montreal, 1989.

BELMAN AL, DIAMOND G, DISCKSON D, HOROUIPIAN D, LLENA, J, LANTOS, G. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome: Neurologic syndromes. **American Journal of Diseases in Children**, 1988; 142:29-35.

BLANCHE S, TARDIEU M, DULIEGE A. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. **American Journal of Disease Children** 1990;144:1210-15;

BLANCHETTE N, SMITH ML, FERNANDES-PENNEY A, KING S, READ S. Cognitive and motor development in children with vertically transmitted HIV infection. **Brain and cognition**. 2001 Jun-Jul;46(1-2):50-3.

BOHADANA SC, LIMA S, MAIA LMSV, GONÇALEZ F, SILVEIRA EGC, JÚNIOR OM, RAUIS MBG, SILVEIRA JAM. Surdez súbita como primeira manifestação da síndrome da imunodeficiência adquirida. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** 1998; 64(2):151-6.

BRASIL a, Ministério da Saúde – Programa de Prevenção a Doenças Sexualmente transmissíveis e AIDS - **Boletim Epidemiológico**. Disponível em <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/versaopreliminar_69324.pdf> acessado em 12/12/2011.

BRASIL b. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV: manual de bolso/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BREW BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. **AIDS** 2004; 18 (suppl I): S75 - S70.

CALABRESI P, CHABNER BA. Quimioterapia das doenças neoplásicas. *In*: GILMAN AG (ed). **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 1997. p. 903-49.

CALVELLI T, RUBISTEIN A. Pediatric HIV infection: A review. **Immunodeficiency Review**. 1990; 2:83-127.

CAMPANINI A, MARANI M, MASTROIANNI A, CANCELLIERI C, VICINI C. Human immunodeficiency virus infection: personal experience in changes in head and neck manifestations due to recent antiretroviral therapies. **Acta Otorhinolaryngologica Italica** 2005; 25:30-35.

CARVALLO R. M. M. **Fonoaudiologia: Informação para a formação – Procedimentos em Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

CASTRO MN, BANGO YM, DE URETA TP, GARCIA-LOMAS VM, LOPES GF. Hearing loss and human immunodeficiency virus infection. Study of 30 patients. **Revista Clínica Española** 2000; 200(5):271-4.

CECCARELLI JC, MAIA RA, FLORIANO SL, LEMOS M, BONALDI LV. Avaliação otoneurológica em pacientes HIV positivos. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** 1997; 63(4):312-6.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Pediatric classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection. 1994 **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 43 (RR-12): 1-10. Disponível em <<http://www.cdc.gov/mmwr/.htm>> acessado em 20/10/2006.

CEVIHP: Colaborativo Español para la Infección por el VIH en Pediatría. Tratamiento de la infección por el VIH. **An Pediatr (Barc)** 2007;60(3):262-8

CHAO LL, LINDGREN JA, FLENNIKEN DL, WEINER MW. ERP evidence of impaired central nervous system function in virally suppressed HIV patients on antiretroviral therapy. **Clinical Neurophysiology** 2004;115: 1583-91.

CHAMBERS HF, SANDE M. Fármacos antimicrobianos – Os aminoglicosídeos. *In*: GILMAN AG (ed). **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 1997. p. 812-25.

CHANDRASEKHAR SS, CONNELLY PE, BRAHMBHATT SS, SHAH CS, KLOSER PC, BAREDES S. Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus-infect patients. **The American Journal of Otology**. 1992; 21(1):1-9.

CHENG A, CUNNINGHAM LL, RUBEL E. Mechanisms of hair cell death and protection. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery** 2005; 13:343-48.

CHERMAK GO, MUSIEK F. **Central auditory processing disorders: new perspectives**. San Oiego: Singular Publishmg Group. 1997.

CHINNERY PF, ELLIOTT C, GREEN GR, RESS A, *et al*. The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects. **Brain: A Journal of Neurology** 2000, 123: 82-92.

CLIFFORD, D. B. (2002). AIDS dementia. **The Medical Clinics of North America**, 86 (3), 537-550.

COLES MGH, RUGG MD. Event-related brain potentials: an introduction. In: M.D. RUGG & M.G.H. COLES (Orgs.). **Electrophysiology of mind: event-related brain potentials and cognition**: Oxford: Oxford University Press. 1995: 1-26.

COURCHESNE E, COURCHESNE RY, HILLYARD SA. The effect of stimulus deviation on P3 waves to easily recognized stimuli. **Neuropsychologia**, 1978, 16: 189–199.

DICKOVER RE, DILLON M, GILLETTE SG, DEVEIKIS A, KELLER M, PLAEGER-MARCHALL S. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of T CD4+ cell in vertically infected children. **Journal of Infection Disease**. 1994; 170:1279-84.

DUARTE JL, ALVARENGA, K, BANHARA M, MELO ADP, SÁS RM, COSTA FILHO OA Potencial evocado auditivo de longa latência-P300 em indivíduos normais: valor do registro simultâneo em Fz e Cz. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**. 2009;75(2):231-6.

DUARTE JL, ALVARENGA KF, COSTA OA. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, 70(6), 2004: 780-785.

DURRANT JD, FERRARO JA. Potenciais auditivos evocados de curta latência: eletrococleografia e audiometria de tronco encefálico. In: MUSIEK FE, RINTELMANN WF. **Perspectivas atuais em avaliação auditiva**. São Paulo: Manole; 2001. cap. 8. p.193-238.

EBNER A, HAAS JC, LUCKING CH, et al. Event-related brain potentials (P300) and neuropsychological deficit in patients with focal brain lesions. **Neurosci Lett** 1986;64:330-334.

EPSTEIN LG, SHARER LR, JOSHI VV, FOJAS MM, KOENIGSBERGER MR, OLESKE JM. Progressive encephalopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. **Annals of Neurology** 1985; 17:488-96.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. **Pediatrics** 1994; 94 (6):815-19.

FARIAS LS, TONIOLO IF, CÓSER PL. P300: avaliação eletrofisiológica da audição em crianças sem e com repetência escolar. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. 2004; 70(2):194-9.

FANTRY LE, STAECKER H. Vertigo and Abacavir. **Aids Patient Care And Stds** 2002; 16(1):5-7.

FEIN G, BIGGINS CA, MacKAY S. Delayed latency of the event-related brain potential P3A component in HIV disease: Progressive effects with increasing cognitive impairment. **Arch. Neurol.**, nov. 1996, Chicago, v. 53, n. 8, p. 715- 716.

FERRARO JA, DURRANT JD. (1999). Potenciais auditivos evocados: visão geral e princípios básicos. In: Katz J. (Ed.) **Tratado de audiologia clínica**. 4ª ed. São Paulo: Manole. 315-336.

FLASKERUD JH. **AIDS: Infecção pelo HIV**. São Paulo: Medsi; 1992.

FOCACCIA R; VERONESI R. **Tratado de infectologia**. 3.ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2007. p.111-113 e 238 -239.

FRODL-BAUCH T, BOTTLENDER R, HEGERL U. (1999). Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related potentials P300. **Neuropsychobiology**, 40(2), 86-94.

FUNDARÒ C, MICCINESI N, BALDIERI NF, GENOVESE O, RENDELI C, G SEGNI. Declínio cognitivo em crianças em idade escolar com a infecção pelo HIV assintomáticos. **AIDS Care**. 1998 fevereiro; 12 (2) :135-40.

GONÇALVES, DU. **Incidência, marcadores de prognóstico e fatores de risco relacionados às manifestações otorrinolaringológicas em pacientes infectados pelo HIV**. (Dissertação de Mestrado) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1995.

GOODIN DS, AMINOFF MJ, CHERNOFF DN, HOLLANDER H. Long latency event-related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus. **Ann. Neurol.**, 1990, 27: 414-419.

GOMEZ MVSG, PEDALINI MEB. Testes audiológicos para a identificação de alterações cocleares e retrococleares. In: FERREIRA LP (ed). **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca; 1996. p.127-46.

GRAY L, NEWELL ML, THOME C, PECKHAM C, LEVY J. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. **Pediatrics**, 2001; 108:116-22.

HANDY TC (2004). **Event-related potentials: a methods handbook**. New York: The Bradford Books.

JACOBSON JT, HYDE ML. Uma introdução aos potenciais evocados auditivos. In: KATZ J. (Ed.) – **Tratado de audiologia clínica**. 3 ed. São Paulo: Manole; 1989. p.504-541.

JAEGER A, PARENTE, MAMP. Cognição e eletrofisiologia: uma revisão crítica das perspectivas nacionais. **Psico-USF**, 2010. 15(2):171-180.

JASPER HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. **Electroenc Clin Neurophysiol**. 1958;10:371-5.

JERGER S, LEWIS S, HAEKINS J, JERGER J. Pediatric speech intelligibility test I. Generation of test materials. **International Journal of Pediatric Otorrhinolaryngology**. 1980; 2:217-230.

JIRSA R. The children utility of the P3 AERP in children with auditory processing disorders. **Speech and Hearing Research**. 1992; 903-12.

JIRSA R, CLONTZ K. A long latency auditory event related potentials from children with audiotory processing disorders. **Ear and Hearing**. 1990; 222-32

JUNQUEIRA CAO, COLAFÊMINA, JF. Investigação da estabilidade inter e intra examinador na identificação do P300 auditivo: análise de erros. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, 2002; 68(4), 468-478.

KALKUT G. Antiretroviral therapy: an update for the non-AIDS specialist. **Current opinion in Oncology** 2005, 17:479-84.

KATZ J, WILDE L. - Distúrbios de percepção auditiva em crianças. In: KATZ, J. ed. **Tratado de audiologia clínica**. São Paulo, Manole Ltda., 1989. p. 674-98.

KAUL M, GARDEN GA, LIPTON SA. Pathway to neuronal injury and apoptosis in HIV- associated dementia. **Nature** 2001; 410: 988-994.

KAVANAGH KT, HARKER LA, TYLER RS. Auditory brainstem and middle latency responses. I. Effects of response filtering and waveform identification. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol**. 1984. 93(1):2-12.

KEMP DT, RYAN S, BRAY, P. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. **Ear and Hearing**. 1990;11(2):93-105.

KRAUS N, MCGEE T. Auditory Event-Related Potentials. In: Katz J. (Ed.) **Handbook of Clinical Auditory**. 4ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 406-426.

LaROUERE MJ, SEIDMAN MD, KARTUSH JM. Medical and surgical treatment of vertigo. In: JACOBSON GP, NEWMAN CW, KARTUSH JM: **Handbook of balance function testing**. San Diego: Singular Publishing Group, 1997.p.337-57

LEHTONEN MS, MOILANEN JS, MAJAMAA K. Increased variation in mtDNA in patients with familiar sensorineural hearing impairment. **Human Genetics** 2003; 113:220-7.

LINDENGREN ML, STEINBERG S, BYERS RH. Epidemiology of HIV/AIDS in children. In: HIV/AIDS in infants, children and adolescents. *Pediatrics Clinical North American* 2000; 47(1):1-20.

LOPES FILHO O. Deficiência auditiva. In: Ferreira LP (ed). **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca; 1996. p.1-24.

MANJI H, MILLER R. The neurology of HIV infection. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2004; 75 (suppl I): 29- 35.

MANENTI, SA. **Epidemiologia e Caracterização Molecular do HIV-1 em Gestantes do Sul de Santa Catarina do Período de Janeiro a Dezembro de 2007**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2008.

MARRA CM, WECHKIN HÁ, LONGSTRETH WT JR; RESS TS, SYAPIN CL, GATES GA. Hearing loss and antiretroviral therapy in patients infected with HIV-1. **Archives of Neurology** 1997 apr; 54(4):407-10.

MARIZ, V, PINTO, JA, RESENDE, LM. **Estudo eletrofisiológico da audição em crianças verticalmente infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana em uso de terapia anti-retroviral**. Dissertação de mestrado. Disponível em <<http://hdl.handle.net/1843/ECJS-7XBF68>> acessado em 02/06/2011. 2009.

MARQUES HHS Avaliação crítica dos efeitos adversos do tratamento anti-retroviral no feto, recém-nascido e lactente **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2006; 28(7): 424-30

MATAS CG, DE JUAN KR; Nakano RA. Potenciais auditivos de média e longa latência em adultos com AIDS 2006; **Pró-Fono Revista de Atualização Científica** 18(2): 171-6.

MATAS CG. Interpretando uma Audiometria de Tronco Encefálico. In: GAMA MR, editor. **Resolvendo casos em Audiologia**. São Paulo: Plexus; 2002. p. 55-69.

MCNELLY, LG. HIV and communication. **Journal of Communication Disorders** 2005; 38:303-10.

MCPHERSON DL. **Late potentials of the auditory system**. San Diego: Singular Publishing Group, Inc.; 1996. 158p.

MELVIN AJ, LEWIS PF, MOHAN KM, NAUGLER WS, FRENKEL LM. Efficacy and toxicity of antiretroviral therapy using 4 or more agents. **Archives of Pediatric Adolescent Medicine**. 2002; 156:568-73.

MITCHELL CD. HIV encephalopathy among perinatally infected children: neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. **Ment Retard Dev Disabil Res Rev**. 2006;12(3):216-22.

MOORE DR. Auditory processing disorders: Acquisition and treatment. **Journal of Communication Disorders** 2007(40): 295–304

MUELLER BU, KLINE MW, PIZZO PA. Antiretroviral treatment. In: Pizzo PA, Wilfert CM, **Pediatric AIDS: The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents**. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998:463-86.

MUNHOZ MSL, SILVA, MLG. A Avaliação audiológica no exame otoneurológico In: GANANÇA MM, VIEIRA, RM, CAOVILO HH. **Princípios de otoneurologia**. São Paulo, Atheneu 2000, p.37-45

MUSIEK FE, LAMB, L. Neuroanatomy and neurophysiology of Central Auditory Processing. In: **Central Auditory Processing Disorder: a Transdisciplinary View**. St. Louis, Mosby Year Book. p.11-37, 1992.

MUSIEK FE, LEE WW. Potenciais evocados auditivos de média e longa latência. In: Musiek FE, Rintelmann WF. **Perspectivas atuais em avaliação auditiva**. Manole: São Paulo, 2001. 239-67.

MUSIEK, FE, BARAN JA, PINHEIRO, ML. P300 results in patients with lesions of the auditory areas of the cerebrum. **J Am Acad Audiol.** 1992;3(1):5-15.

NADOL Jr JB, MERCHANT SN. Histopathology and molecular genetics of hearing loss in human. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology** 2001, 61:1-15.

NORTHERN JL, DOWNS MP. Testes fisiológicos da audição. *In*: NORTHERN JL, DOWNS MP. **Audição na infância.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.195, 2005.

OLESKE JM. When should we treat children with HIV? **Jornal de Pediatria,** 2006; 82(4):243-5.

OLLO C, JOHSON R, GRAFMAN J. Signs of cognitive change in HIV disease: an event-related potential study. **Neurology,** 1991 (41). 109-215.

PALOMINO J, PACHÓN – Aminoglucósidos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica** 2003; 21(2):105-15.

PEREIRA, LD. Identificação da Desordem do Processamento Auditivo Central através de observação comportamental Organização de procedimentos padronizados. *In*: SCHOCHAT, E. **Processamento Auditivo.** 1ª ed. São Paulo, LOVISE. 1996p.43- 56.

PHILIPS DP. Central Auditory Processing: a view from auditory neuroscience. **The American Journal of Otology** 1995;16(3):338-52.

PICTON TW, BENTIN S, BERG P, DONCHIN E, HILLYARD S A, JOHNSON, R, MILLER GA, RITTER W, RUCHKIN DS, RUGG MD. TAYLOR MJ. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. **Psychophysiology,** 37(2), 2000: 127-152.

PINTO ALPG. **Atenção seletiva para estímulos verbais: teste de escuta diótica;** Monografia de Especialização - Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1991.

POLICH J, BASHO S. P3a and P3b auditory ERPs in HIV patients receiving anti-viral medication. **Clinical Electroencephalographic** 2002; 33(3):97-101.

POLICH J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. **Clinical Neurophysiology**, 118(10), 2007:2128-2148.

POLICH J, STARR A. (1984) Evoked potentials in aging. In: M.L. Alpert (Ed.), **Clinical Neurology of Aging**. Oxford University Press, New York.

POLICH J, HOWARD L, STARR A. (1985). Aging effects on the P300 component of the event-related potential from auditory stimuli: peak definition, variation and measurement. **Journal of Gerontology**, 40, 721-926.

PRENDERGAST A, TUDOR-WILLIAMS G, JEENA P, BURCHETT S, GOULDER P. International perspectives, progress and future challenges of pediatric HIV infection. **Lancet**, 2007; 370-68-80.

RACHID M, SCHECHTER M. **Manual de HIV / AIDS**, 4ª Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.

RAMOS NETO, Saulo Salustiano. **HIV E AIDS: Histórico, Patologia, Diagnóstico, Tratamento e Perspectivas sobre o mal do século**. 81 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2004.

REDONDO MC, LOPES FILHO OC 1996. Testes básicos de avaliação auditiva. *In*: Ferreira LP (ed). **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca; 1996. p.84-108.

RESINO (a) S, RESINO R, LEON JA, BELLON JM, MARTIN-FONTELOS P, RAMOS JT. Impact of long-term viral suppression in T CD4+ recovery of HIV-children on Highly Active Antiretroviral Therapy. **BMC Infectious Diseases**, 2006; 6:10.a

RESINO (b) S, RESINO R, MICHELOUD D, GUITIÉRREZ DG, LEON JÁ, RAMOS JT, CÍRIA L. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type1-infected children: 6 years of follow-up. **Clinical Infectious Disease** 2006; 42:862-9.b

ROBERTSON KR, SMURZYNSKI M, PARSONS TD, WU, K, BOSCHM RJ, WU J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART ERA. **AIDS** 2007; 21:1915–1921.

ROGERS MF, LINDERGREN ML, SIMONDS RJ, GUVINN M, BERTOLI J. Pediatric HIV infection in the United States. In: PIZZO PA, WILFERT CM, **Pediatric AIDS: The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents**. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998:3-11.

ROUQUAYROL, MZ, FAÇANHA MC, VERA FMF. Aspectos epidemiológicos nas doenças transmissíveis. In: ROUQUAYROL, MZ, Filho NA. **Epidemiologia & Saúde**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 213-58

RYBAK LP, WHITWORTH CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. **Drug Discovery Today** 2005; 10(19):1313-21.

SCHERPBIER HJ, BEKKER V, LETH FVAN, JURRIAANS S, LANGE JMA, KUIJPERS TW. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up 7 years in a pediatric cohort. **Pediatrics**, 2006; 117(3):528-36.

SCHOCHAT E, SCHEUER CI, DE ANDRADE ÊR. ABR and auditory p300 findings in children with ADHD. **Arquivos de Neuropsiquiatria** 2002;60(3-B):742-47.

SCHROEDER MM, HANDELSMAN L, TORRES L, DORFMAN D, RINALDI P, JACOBSON, WIENE J, RITTER W Early and late cognitive event-related potentials mark stages of HIV infection in the drug-user risk group. **Biological Psychiatry** (35):1, 1994, p.54-69.

SCULERATI N, BORKOWSKY W. Pediatric human immunodeficiency virus infection: An otolaryngologist's perspective. **Journal of Otolaryngology**, 1990; 19(3):182-3.

SEI S, STEWART SK, FARLEY M. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid and viral resistance to zidovudine in children with HIV encephalopathy. **J. Infect. Dis.** 1996; 174:1200-1206.

SEIDMAN MD, BAI U, KHAN MJ, MURPHY MP, QUIRK WS, CASTORA F, HINOJOSA R. Association of mitochondrial DNA deletions and cochlear pathology: a molecular biologic tool. **The Laryngoscope** 1996; 106(6):777-83.

SHANBHAG MC, RUTSTEIN RM, ZAOUTIS T; ZHAO H; CHAO D, RADCLIFFE J Neurocognitive Functioning in Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection: Effects of Combined Therapy. **Archives of Pediatric Adolescent Medicine** 2005; 159:51-6.

- SILMAN S, SILVAMAN CA. **Auditory Diagnosis**. San Diego: Academic Press, Inc. 1991.
- SILVA A, BATISTA J, CARVALHO V. **Potenciais evocados** (dissertação de mestrado). Licenciatura em Engenharia Física, Faculdade de Ciências de Lisboa, Lisboa, 1998.
- SIMDON J; WALTERS D; BARTLETT S, CONNICK E. Ototoxicity associated with use of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors: a report of 3 possible cases and review of the literature. **Clinical Infectious Diseases** 2001; 32(11):1623-7.
- SMITH, R. SIPLON, P. **Drugs into Bodies: Global AIDS Treatment Activism**, Praeger. Jun. 2006. 212p.
- SONZA S, MUTIMER HP, OELRICHS R. Monocytes harbour replication-competent, non-latent HIV in patients on highly active antiretroviral therapy. **AIDS** 2001; 15:17-22.
- TABORGA-LIZARRO MB. **Processos temporais auditivos em músicos de Petrópolis**. Monografia - Universidade Católica de Petrópolis – Rio de Janeiro, 1999.
- TALLAL P. Neuropsychological research approaches to the study of central auditory processing. **Human Communication** 1985; 9(Part I):17-22.
- TAMULA, WOLTERS PL, WALSEK C, ZEICHNER S, CIVITELLO L. Cognitive decline in immunologic and virologic stability in four children with human immunodeficiency virus disease. **Pediatrics** 2003; 112(3 pt 1):679-84.
- TIMON CI, WALSH MA. Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of HIV infection. **The Journal of Laryngology and Otology**. 1989; 103:1071-72.
- TONIOLO, IMF. **Processamento Auditivo. Caracterização das Habilidades de Localização e de memória Sequencial em 216 escolares**. (Teste - Mestrado - Universidade Federal de Santa Maria). Santa Maria, 1994
- TORRES-MUNOZ J, STOCKTON P, TACORONTE N. Detection of HIV gene sequences in hippocampal neurons isolated from postmortem AIDS brain by laser capture microdissection. **J Neuropathol Exp Neurol** 2001; 60: 885-892.

TORTORA GJ, FUNKE BR, CASE CL. **Microbiologia**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.546-547.

TSENG AL, DOLOVICH L, SALIT IE. Azitromicin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases** 1997;24:76-7.

UNAIDS/ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **AIDS epidemic update**. December, 2010. <<http://www.unaids.org/en/HIVdata/epi2010/>> (acessado em 12 de dezembro 2011).

VERWEEL G, VAN ROSSUM AMC, HARTWING NG, WOLFS TFW, SCHERPBIER HJ, DE GROOT R. Treatment with Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency virus type1-infected children is associated with a sustained effect on growth. **Pediatrics**, 2002; 109(2):1-7.

VIEIRA ABC, GRECO DB, TEOFILLO MM, GONÇALVES, DU. Manifestações otoneurológicas associadas à terapia antirretroviral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 2008. 41(1):65-69.

VISIOLI-MELO JF, ROTTA NT. Avaliação pelo P300 de crianças com e sem epilepsia e rendimento escolar. **Arquivo de Neuropsiquiatria** 2000; 58(2B): 476-84.

VOGESER M, COLEBUNDERS R, DEPRAETERE K, VAN WANZEELE P, VAN GEHUCHTEN S. Deafness caused by didanosina. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases** 1998; 17(3):214-5.

WATSON DC, FARLEY JJ, Efficacy and adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in children infected with Human Immunodeficiency virus type1. **Pediatrics Infectious Diseases Journal**. 1999; 18:682-9.

WEBER R, NETO CDP, MIZIARA ID, FILHO BCA. Impacto da HAART na prevalência de otite média crônica em crianças brasileiras infectadas pelo HIV. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** 2006;72(4):509-14.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access: recommendations for a public health approach. **WHO**, Geneva, 2010. Disponível em <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOpaediatric.pdf>> (acessado em dezembro de 2011).

ZILLOTTO KN, DOS SANTOS MFC, MONTEIRO VG, HALLINAN MP, MOREIRA GA, PEREIRA L D, WECKX LLM, et al. Avaliação do processamento auditivo em crianças com síndrome da apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia** 2006;72(3):321-7.

ZUNINGA J. Communication disorders and HIV disease. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care** 1999; 5(4):16-23.

ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 556/07

Interessado(a): Profa. Denise Utsch Gonçalves
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de janeiro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação do processamento auditivo na criança infectada pelo HIV**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE LONGA LATÊNCIA (P300) NA INFECÇÃO PEDIÁTRICA PELO HIV

Carta de Informação

Prezado (a) responsável,

Diversos problemas de aprendizagem na infância, como dificuldade em escutar e compreender em ambientes barulhentos; desempenho escolar ruim; dificuldade de compreender o que lê; problemas de produção de fala e problemas de escrita podem ser sintomas de problemas do processamento auditivo. Isto é, a criança pode “escutar”, mas pode não “compreender” as palavras. Ou seja, pode apresentar alteração na forma que percebe e interpreta o que escuta.

De acordo com pesquisas internacionais e nacionais, o HIV pode causar problemas no cérebro. Porém, poucos estudos no Brasil têm demonstrado, com mais certeza, a frequência, a causa e o tipo de alteração que ocorrem nas crianças infectadas pelo HIV. Não se sabe também se os remédios usados para destruir o vírus (coquetel) protegem completamente o indivíduo dos danos da doença e se os efeitos colaterais desses remédios podem afetar a mente da criança quando usados por muitos anos. Até o presente momento, tudo indica que essas drogas são seguras para a criança, contudo, pesquisas que avaliam essas questões são sempre muito importantes.

Por isso, realizaremos uma pesquisa que tem o objetivo de verificar se as alterações do processamento auditivo ocorrem em crianças com a infecção pelo HIV. Todas as crianças que tiverem autorização dos responsáveis serão submetidas gratuitamente às avaliações do processamento auditivo no Hospital São Geraldo em dia e horário agendados.

Essas avaliações não oferecem nenhum risco a seu filho(a) nem ao seu tratamento, uma vez que são exames simples realizados comumente. Caso seja detectada alguma alteração nessas avaliações, seu filho receberá o acompanhamento adequado.

A participação é voluntária, e seu filho(a) poderá desistir de participar a qualquer momento da pesquisa sem a perda de nenhum de seus benefícios. Durante toda a realização da pesquisa, você tem o direito de sanar suas dúvidas sobre os procedimentos a que seu filho(a) estará sendo submetido. Os dados dessa pesquisa serão analisados e os resultados serão divulgados em revista científica da área de interesse, mas o nome de seu filho(a) sempre estará guardado em sigilo, não aparecendo em nenhum local. Caso necessite, seu filho(a) receberá o tratamento adequado.

Sendo assim, sua colaboração é fundamental, e desde já, contamos com sua participação.

Atenciosamente,

 Andrêza Batista Cheloni Vieira
 Fonoaudióloga

 Denise Utsch Gonçalves
 Médica Otorrinolaringologista

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, (nome do responsável), autorizo que meu filho(a) (nome da criança) participe da pesquisa "AVALIAÇÃO DO PROCESSAMENTO AUDITIVO NA CRIANÇA INFECTADA PELO HIV" sabendo que seus dados serão guardados em total sigilo, que serão publicados em revista científica e que poderá deixar de participar do estudo em qualquer momento sem a perda de nenhum de seus benefícios.

Belo Horizonte, _____, de _____, 2008.

 Nome completo e assinatura do responsável

Nome completo da criança: _____

Telefones para contato:

Andrêza Batista Cheloni Vieira: (31) 9701-8009

Denise Utsch Gonçalves: (31) 3248-9767

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Campus da Pampulha
 Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005.

Fone: (31) 3499-4592.

APÊNDICE B
Questionário

1 - IDENTIFICAÇÃO	CODIFICAÇÃO
<p>1.1 Nome:</p> <p>1.2 Nome do responsável:</p> <p>Telefone de contato: 1) _____ 2) _____</p> <p>Endereço:</p> <p>Número do prontuário SAME:</p> <p>1.3 Número de ORDEM: _____</p> <p>1.4 Idade (anos): _____</p> <p>1.5 Data de nascimento: ____/____/____ Dia Mês Ano (Colocar 4 dígitos no ano)</p> <p>1.6 Sexo: Feminino (1) Masculino (2)</p> <p>1.7 Data da entrevista: ____/____/____ Dia Mês Ano (Colocar 4 dígitos no ano)</p> <p>1.8: T CD4+ _____ 1.9: carga viral: _____</p>	<p style="text-align: center;"> _ _ _ _ </p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ </p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: center;"> _ </p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p>
2 – MEDICAÇÕES EM USO	
<p>2.1 ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo*</p> <p>NA= 001 AZT (zidovudina) = 002 ddI (didanosina) = 004 d4T (estavudina) = 008 3TC (lamivudina) = 016 ABC (abacavir) = 032 TDF* (tenofovir)= 064</p> <p>Soma dos códigos = _____</p> <p>2.2 ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo</p> <p>NA= 001 NVP (nevirapina) = 002 EFZ (efavirenz) = 004</p> <p>Soma dos códigos = _____</p>	<p style="text-align: center;"> _ _ _ _ </p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ _ </p>

<p>2.3 IP = inibidor da protease NA= 001 APV (amprenavir) = 002 ATV = (atazanavir) = 004 NFV = (nelfinavir) = 008 RTV= (ritonavir) = 016 IDV (indinavir) = 032 LPV/r (Lopinavir+ ritonavir) = 064 SQV (saquinavir) = 128</p> <p>Soma dos códigos = _____</p> <p>2.4 IF = inibidor de fusão NA= 001 T-20 (enfuvirtida) = 002</p> <p>Soma dos códigos = _____</p> <p>2.5 Outros NA = 001 Sim = 777 Especificar _____</p>	<p style="text-align: center;"> _ _ _ </p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ </p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ </p>
<p>3 – SINTOMAS DE ALTERAÇÃO DE PROCESSAMENTO AUDITIVO</p>	
<p>3.1 Atenção ao som prejudicada</p> <p style="text-align: right;">Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>3.2 Desempenho escolar inferior em leitura, gramática, ortografia e matemática.</p> <p style="text-align: right;">Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>3.3 Problemas de produção de fala</p> <p style="text-align: right;">Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>3.4 Dificuldade de compreender o que lê</p> <p style="text-align: right;">Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>

<p>3.5 Problemas de escrita quanto a inversões de letra, orientação direita/esquerda</p> <p>Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>3.6 Dificuldade em escutar e compreender em ambiente ruidoso</p> <p>Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>3.7 Dificuldade de compreender palavras com duplo sentido (metáforas)</p> <p>Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>4) HISTÓRIA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS</p>	
<p>4.1 Citomegalovírus</p> <p>Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>4.2 Toxoplasmose</p> <p>Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>4.3 Herpes simples</p> <p>Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>4.4 Herpes zóster</p> <p>Sim.....1 Não.....2 IGN.....9</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>
<p>4.5 Pneumonia</p> <p>Sim.....1 Não.....2</p>	<p style="text-align: center;"> _ </p>

IGN.....9	
4.6 Meningite Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
4.7 Encefalite Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
4.8 Outras: (Especificar 8 se nenhuma)	<input type="checkbox"/>
5) HISTÓRIA DE COMPROMETIMENTO AUDITIVO	
5.1 Zumbido Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
5.2 Perda auditiva Sim.....1 Não.....2 IGN.....9 Se sim para 5.2, Tipo: Grau:	<input type="checkbox"/>
5.3 Otolgia Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
5.4 Plenitude auricular Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
5.5 Otorréia Sim.....1	<input type="checkbox"/>

	Não.....2 IGN.....9	
5.6 Desequilíbrio	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
5.7 Vertigem	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
5.8 Tipo de vertigem:	objetiva 1 subjetiva 2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
5.9 TORSH gestacional	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
5.10 Historia progressiva de comprometimento auditivo	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
Se sim para 5.10, Tipo:		
6 - AVALIAÇÕES AUDITIVAS ANTERIORES		
6.1 Audiometria (tonal e vocal)	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
6.2 Imitanciometria	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	<input type="checkbox"/>
6.3 Emissões otoacústicas		<input type="checkbox"/>

	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	
6.4 BERA	Sim.....1 Não.....2 IGN.....9	_
6.5 Resultado	Alterado.....1 Normal.....2 IGN.....9	_

APÊNDICE C

Tabela 1 Distribuição comparativa do gênero em relação a faixa etária de 40 crianças com infecção pelo HIV e 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.

IDADE (ANOS)	Grupo controle (N)			Grupo estudo (N)			P	OR(IC)
	Feminino	Masculino	Total	Feminino	Masculino	Total		
08	7	6	13	4	6	10	0,40	0,57 (0,08 – 4,08)
09	5	5	10	1	3	4	0,58	0,33 (0,01 – 6,62)
10	6	4	10	5	2	7	0,51	1,67 (0,14 – 21,63)
11	3	4	7	3	4	7	1,00	1,00 (0,07 – 13,79)
12	4	1	5	4	1	5	1,00	-
13	5	2	7	5	2	7	0,57	1,00 (0,0 – 17,24)
TOTAL	30	22	52	22	18	40	0,96	0,90 (0,36 – 2,24)

P=probabilidade de significância

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

APÊNDICE D

PACIENTES	CDC	CD4+	CARGA VIRAL	P300	Esquema
1.	B2	1398	0	327,475	AZT+ddl+EFZ
2.	C2	1138	732	342	AZT+ddl+LPV/r
3.	C2	960	1259	322,445	AZT+ddl+LPV/r
4.	C2	1272	0	355,5	AZT+3TC+EFZ+LPV/r
5.	C2	1457	0	265,425	AZT+3TC+LPV/r
6.	B2	390	32234	362,45	AZT+EFZ
7.	B3	637	35277	334,18	AZT+3TC+NVP
8.	B1	584	0	327,47	AZT+ddl+EFZ
9.	B1	767	0	304	AZT+3TC+EFZ
10.	B2	1109	0	355,515	AZT+3TC+NVP
11.	C3	1220	0	262,165	3TC+EFZ+LPV/r
12.	B2	735	51158	364,97	3TC+LPV/r+SQV
13.	A2	761	0	343,95	3TC+d4T+NFV
14.	B1	911	0	354,04	3TC+d4T+NFV
15.	A1	954	5553	315	AZT+3TC+NVP
16.	A2	1426	0	320	3TC+d4T+EFZ
17.	C2	436	14439	313,26	AZT+ddl
18.	B3	886	0	289,29	AZT+3TC+EFZ
19.	C2	1092	6690	309	3TC+ABC+LPV/r
20.	B2	844	27144	355,23	AZT+3TC+EFZ
21.	C3	831	0	343,53	d4T+LPV/r
22.	A1	1368	0	332,18	AZT+ddl+EFZ
23.	C3	582	848	381,375	AZT+3TC+NVP+LPV/r
24.	A2	916	0	330	d4T+3TC+LPV/r
25.	B2	979	506	256,49	AZT+ddl+NFV
26.	B2	2034	0	375,07	AZT+ddl+EFZ
27.	C3	914	1139	348,575	AZT+3TC+EFZ
28.	A2	733	0	310,945	AZT+3TC
29.	C3	507	0	318,3	AZT+ddl+NFV
30.	C3	194	16874	356,14	ddl+d4T+EFZ
31.	A2	1134	0	371,915	ddl+d4T+NFV
32.	C2	713	0	326,5	ddl+d4T+EFZ
33.	C2	791	0	328,6	AZT+ddl
34.	C2	521	0	273,52	AZT+3TC+LPV/r
35.	B2	350	0	325,025	3TC+ABC+NVP+LPV/r
36.	B3	373	0	352,36	3TC+ABC+LPV/r
37.	C2	747	0	311,995	AZT+3TC+LPV/r
38.	C3	913	0	319,96	AZT+ddl+NVP
39.	A1	560	0	311,985	AZT+3TC+NVP
40.	A2	1465	0	348,58	AZT+3TC+NVP

APÊNDICE E

Tabela 16 – Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 13 crianças com infecção pelo HIV quanto aos três esquemas antirretrovirais mais usados. Belo Horizonte, 2008-2011.

ESQUEMAS	RESULTADO P300		TOTAL	P	OR(IC)
	NORMAL	ALTERADO			
AZT+ddl+EFZ x AZT+3TC+NVP	3	1	4	1,00	0,50 (0,01 – 17,57)
AZT+ddl+EFZ x AZT+3TC+EFZ	3	1	4	1,00	0,33 (0,01 – 13,45)
AZT+3TC+NVP x AZT+3TC+EFZ	3	2	5	1,00	0,67 (0,02 – 19,36)

P= probabilidade de significância

P300 = potencial evocado auditivo de longa latência

AZT= Zidovudina, 3TC= Lamivudina, NVP= Nevirapina, ddl= Didanosina, EFZ = Efavirenz,